

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 7 月 15 日 (15.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/058715 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/75, 401/12, 401/14, 409/12, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, 413/12, A61K 31/428, 31/429, 31/4365, 31/437, 31/4375, 31/44, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/4709, 31/4725, 31/497, 31/501, 31/502, 31/5025, 31/506, 31/517, 31/519, 31/5377, 31/55

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016783

(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 25 日 (25.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2002-373787

2002 年 12 月 25 日 (25.12.2002) JP

特願 2003-379163 2003 年 11 月 7 日 (07.11.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田 敏晴 (OHTA, Toshiharu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小森谷 聡 (KOMORIYA, Satoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 吉野 利治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 魚戸 浩一 (UOTO, Kouichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式

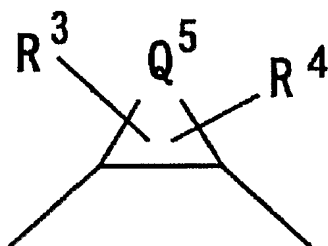
会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 中本 有美 (NAKAMOTO, Yumi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 内藤 博之 (NAITO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 望月 明慶 (MOCHIZUKI, Akiyoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永田 勉 (NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 菅野 英幸 (KANNO, Hideyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 萩野谷 憲康 (HAGINOYA, Noriyasu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 吉川 謙次 (YOSHIKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永持 雅敏 (NAGAMOCHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小林 祥三 (KOBAYASHI, Syozo) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小野 誠 (ONO, Makoto) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: DIAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ジアミン誘導体

(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (1): Q<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>-T<sup>0</sup>-N(R<sup>1</sup>)-Q<sup>3</sup>-N(R<sup>2</sup>)-T<sup>1</sup>-Q<sup>4</sup> (1) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent each hydrogen, etc.; Q<sup>1</sup> represents optionally substituted and saturated or unsaturated 5- to 6-membered cyclic hydrocarbonyl, etc.; Q<sup>2</sup> represents a single bond, etc.; Q<sup>3</sup> represents a group of the following formula: (wherein Q<sup>5</sup> represent C<sub>1-8</sub> alkylene, etc.); and T<sup>0</sup> and T<sup>1</sup> represent each carbonyl, etc.; its salt, solvates thereof or N-oxides of the same. These compounds are useful as preventives and/or remedies for cerebral infarction, cerebral embolism, myocardial infarction, angina, pulmonary infarction, pulmonary embolism, Burger's disease, deep venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation syndrome, thrombosis after artificial valve/joint replacement, thrombosis and reocclusion after reconstructing blood circulation, systemic inflammatory response syndrome

(SIRS), multiorgan dysfunction syndrome (MODS), thrombosis in extracorporeal circulation and blood coagulation in blood collection.

[続葉有]

WO 2004/058715 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

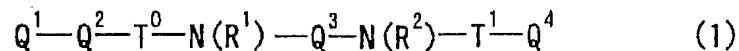
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

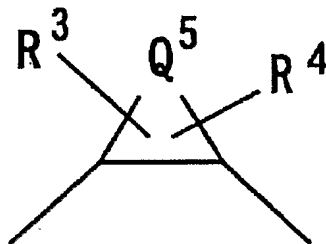
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 (1)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子などを、 $Q^1$ は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基などを、 $Q^2$ は単結合などを、 $Q^3$ は下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基などを示す。)を、 $T^0$ 及び $T^1$ はカルボニル基などを示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージェー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群 (SIRS)、多臓器不全 (MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤として有用である。

## 明細書

## ジアミン誘導体

## 技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下、F X a と略す）を阻害して強力な抗血液凝固作用を示し経口投与も可能な新規な化合物またはそれを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関する。

## 背景技術

不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再開塞および体外循環時の血栓形成などは血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年）。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、F X a 阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後に、活性化第V I I I 因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第I X 因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化第V I I 因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のF X a への活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において活性化された第X因子（F X a）はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成す

る。生成したトロンピンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンピンの生成はさらに増幅される。上記のようにF X aよりも上流の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、F X aよりも上流の凝固系酵素を阻害したのではF X aの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンピンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンピンを阻害するよりも上流に位置するF X aの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る（Thrombosis Research、15巻、617-629頁、1979年）。F X a阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいこととであり、この実験結果よりF X a阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

F X a阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンピンI I IやアンチトロンピンI I I依存性のペントサッカライドなどは、生体内で血栓形成に实际的役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ（Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年、Journal of Clinical Investigation、71巻、1383-1389頁、1983年、Mebio、14巻、8月号、92-97頁）、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド（TAP）（Science、248巻、593-596頁、1990年）およびアンチスタシン（AST）（Journal of Biological Chemistry、263巻、10162-10167頁、1988年）もF X aを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様にアンチトロンピンI I I非依存性に凝固因子を直接阻害する経口投与可能な低分子のF X a阻害薬の開発が行われてきた。

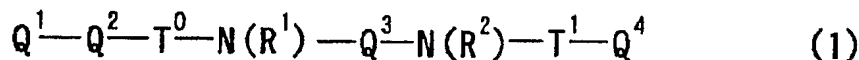


## 発明の開示

従って、本発明の目的は、強力な F X a 阻害作用を有し、経口投与で速やかに十分かつ持続的な抗血栓効果を示す新規な化合物を提供することにある。

本発明者らは、新規な F X a 阻害薬の合成ならびに薬理作用の検討をした結果、強い F X a 阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示すジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシドを見出した。さらに、これらの化合物は、経口投与においても即効的かつ持続的に強く F X a を阻害し、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すことから、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防薬並びに治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式 (1)

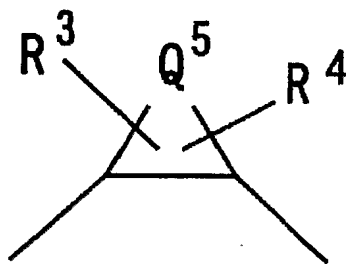


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 1～6 のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニレン基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



[基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CH<sub>2</sub>—A—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NH—、—O—NH—、—NH—NH—、—S—NH—、—SO—NH—または—SO<sub>2</sub>—NH—を示す。)を示し；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N—アルキルアミノアルキル基、N, N—ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN—アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N—ジアルキルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイルアルキル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイルアルキル基、N—アルコキシカルバモイル基、N—アルキル—N—アルコキシカ

ルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、置換基を有してもよい3～6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基

を有してもよいN、N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N、N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル（チオカルボニル）基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。）を示し；

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T<sup>0</sup>はカルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH

$\text{—NH—}$ 、基 $\text{—C(=O)—A}^2\text{—C(=O)—}$ （基中、 $\text{A}^2$ は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）基 $\text{—C(=O)—A}^3\text{—C(=O)—NH—}$ （基中、 $\text{A}^3$ は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基 $\text{—C(=O)—C(=NOR}^a\text{)—N(R}^b\text{)—}$ 、基 $\text{—C(=S)—C(=NOR}^a\text{)—N(R}^b\text{)—}$ （基中、 $\text{R}^a$ は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 $\text{R}^b$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $\text{—C(=O)—N=N—}$ 、基 $\text{—C(=S)—N=N—}$ 、基 $\text{—C(=NOR}^c\text{)—C(=O)—N(R}^d\text{)—}$ （基中、 $\text{R}^c$ は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 $\text{R}^d$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $\text{—C(=N—N(R}^e\text{)(R}^f\text{))—C(=O)—N(R}^g\text{)—}$ （基中、 $\text{R}^e$ および $\text{R}^f$ は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル（チオカルボニル）基を示し、 $\text{R}^g$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基 $\text{—C(=O)—NH—C(=O)—}$ 、基 $\text{—C(=S)—NH—C(=O)—}$ 、基 $\text{—C(=O)—NH—C(=S)—}$ 、基 $\text{—C(=S)—NHC(=S)—}$ 、基 $\text{—C(=O)—NH—SO}_2\text{—}$ 、基 $\text{—SO}_2\text{—NH—}$ 、基 $\text{—C(=NCN)—NH—C(=O)—}$ 、基 $\text{—C(=S)—C(=O)—}$ またはチオカルボニル基を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを提供するものである。

また、本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再開塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤を提供するものである。

また本発明は、上記一般式（１）で表される化合物（１）を製造するための中間体を提供するものである。

また本発明は、上記一般式（１）で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのＮ－オキシドの医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は上記一般式（１）で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのＮ－オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法を提供するものである。

本発明の環状ジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示すので、医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、一般式（１）で表される本発明のジアミン誘導体における置換基について説明する。

<基Q<sup>4</sup>について>

基Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の２環性または３環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の２環性または３環性の縮合複素環式基を意味する。

基 $Q^4$ において、アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。アリールアルケニル基とは、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。アリールアルキニル基としては、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルキニレン基で構成する基を意味し、例えばフェニルエチニル基等を挙げることができる。

ヘテロアリール基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族性の1価の基を意味し、総員数5または6のヘテロアリール基、例えばピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基等を挙げることができる。ヘテロアリールアルケニル基は、上記のヘテロアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジルエテニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基が一般式(1)中の $T'$ と結合する位置は特に限定されない。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基とは、飽和もしくは

は不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の1)～3)を示す。

1) 同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～7員の複素環が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

2) 1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1～2個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、および

3) 2個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環。

上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が一般式(1)中のT'と結合する位置は特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、チアジアジン、オキサジアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン、チアゼピン、オキサゼピン等を具体例として挙げる事ができる。また、飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の説明において例示した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素と同じものを示す。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基の具体例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキ



ノリル基、4-オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、4-オキソテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシー-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリ

ダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。

上記の縮合複素環式基の縮合形式には特に制限はなく、例えばナフチリジニル基では、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または2, 7-ナフチリジニル基のいずれでもよく、チエノピリジル基では、チエノ[2, 3-b]ピリジル基、チエノ[2, 3-c]ピリジル基、チエノ[3, 2-b]ピリジル基、チエノ[3, 2-c]ピリジル基、チエノ[3, 4-b]ピリジル基、チエノ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、チエノピロリル基では、チエノ[2, 3-b]ピロリル基、チエノ[2, 3-b]ピロリル基のいずれでもよく、チアゾロピリジル基では、チアゾロ[4, 5-b]ピリジル基、チアゾロ[4, 5-c]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリジル基、チアゾロ[3, 4-a]ピリジル基、チアゾロ[3, 2-a]ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリダジニル基では、チアゾロ[4, 5-c]ピリダジニル基、チアゾロ[4, 5-d]ピリダジニル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリダジニル基、チアゾロ[3, 2-b]ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロピリジル基では、ピロロ[2, 3-b]ピリジル基、ピロロ[2, 3-c]ピリジル基、ピロロ[3, 2-b]ピリジル基、ピロロ[3, 2-c]ピリジル基、ピロロ[3, 4-b]ピリジル基、ピロロ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、ピリドピリミジニル基では、ピリド[2, 3-d]ピ

リミジニル基、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル基、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、ピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-c] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-a] ピリミジニル基のいずれでもよく、ピラノチアゾリル基では、ピラノ [2, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [4, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 4-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 2-d] チアゾリル基のいずれでもよく、フロピリジル基では、フロ [2, 3-b] ピリジル基、フロ [2, 3-c] ピリジル基、フロ [3, 2-b] ピリジル基、フロ [3, 2-c] ピリジル基、フロ [3, 4-b] ピリジル基、フロ [3, 4-c] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリジル基では、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル基、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジル基、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジル基、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリダジニル基では、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジニル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロチアゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] チアゾリル基、ピロロ [1, 2-c] チアゾリル基、ピロロ [2, 3-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 2-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 4-d] チアゾリル基のいずれでもよく、ピロロオキサゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] オキサゾリル基、ピロロ [1, 2-c] オキサゾリル基、ピロロ [2, 3-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 2-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 4-d] オキサゾリル基のいずれでもよく、ベンゾアゼピニル基では、1H-1-ベンゾアゼピニル基、1H-2-ベンゾアゼピニル基、1H-3-ベンゾアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-1H-2-ベンゾアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾアゼピニル基でもよく、ベンゾジアゼピニル基では、1H-1, 3-ベンゾジアゼピニル基、1H-1, 4-ベンゾジアゼピニル基、1H-1, 5-ベンゾジア

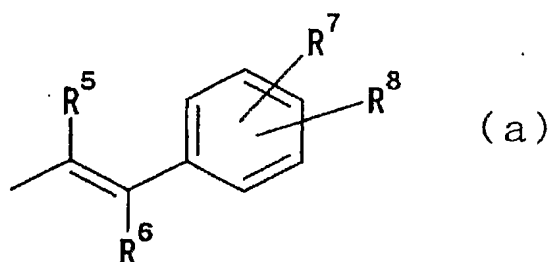
ゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-1H-1, 3-ベンゾジアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾジアゼピニル基でもよく、ベンゾトリアゼピニル基では、1H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピニル基、1H-1, 3, 5-ベンゾトリアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾトリアゼピニル基でもよく、チエノアゼピニル基では、チエノ[2, 3-b]アゼピニル基、チエノ[2, 3-c]アゼピニル基、チエノ[2, 3-d]アゼピニル基、チエノ[3, 2-c]アゼピニル基、チエノ[3, 2-b]アゼピニル基のいずれでもよく、また5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4-オキソ-4H-チエノ[3, 2-c]アゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のチエノアゼピニル基でもよく、チエノジアゼピニル基やチエノトリアゼピニル基においても同様にいずれの縮合型のものでもよく、またジヒドロ-オキソ誘導体型のものでもよく、ベンゾチアゼピニル基では、1H-1-ベンゾチアゼピニル基、1H-2-ベンゾチアゼピニル基、1H-3-ベンゾチアゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-1H-2-ベンゾチアゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾチアゼピニル基でもよく、ベンゾオキサゼピニル基では、1H-1-ベンゾオキサゼピニル基、1H-2-ベンゾオキサゼピニル基、1H-3-ベンゾオキサゼピニル基のいずれでもよく、また4, 5-ジヒドロ-1-オキソ-1H-2-ベンゾオキサゼピニル基のごとくジヒドロ-オキソ誘導体型のベンゾオキサゼピニル基でもよく、さらにはこれらの縮合形式以外のものでもよい。

上記のアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルケニル基、ヘテロアリールアルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基および飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換

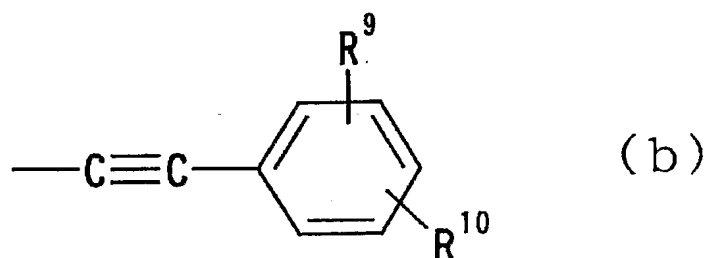
した炭素数 1～6 のハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基など）、アルコキシアルキル基（例えば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基など）、カルボキシル基、カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基など）、アルコキシカルボニルアルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基など）、アシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基などのアルカノイル基）、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基（アミノ（ヒドロキシイミノ）メチル基）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基が置換したアミジノ基（例えば、イミノ（メチルアミノ）メチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルコキシ基が置換したアミジノ基（例えば、アミノ（メトキシイミノ）メチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、アミノ（メトキシカルボニルイミノ）メチル基、アミノ（エトキシカルボニルイミノ）メチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 2～6 のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基（例えば、エチルアミノ基、ジメチル

アミノ基、メチルエチルアミノ基) および 5～6 員の含窒素複素環式基 (例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基など) 等を挙げることができる。

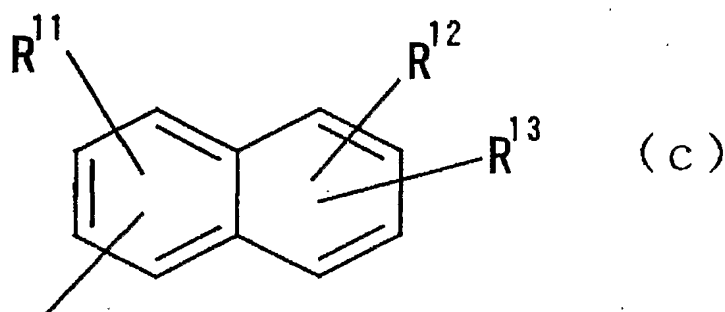
基<sup>4</sup>は、上記の基の中でも下記の 12 種の基 (a) ～ (l) が好ましい。すなわち、



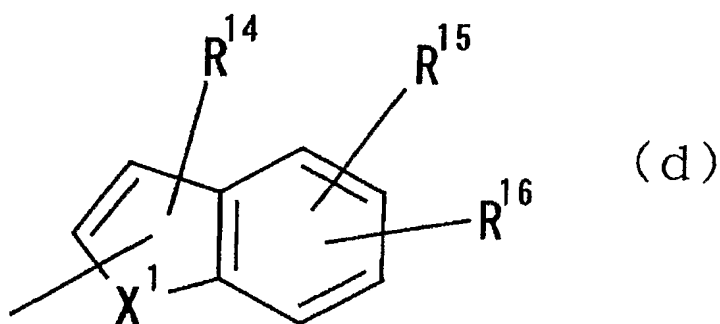
[基中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N,N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]



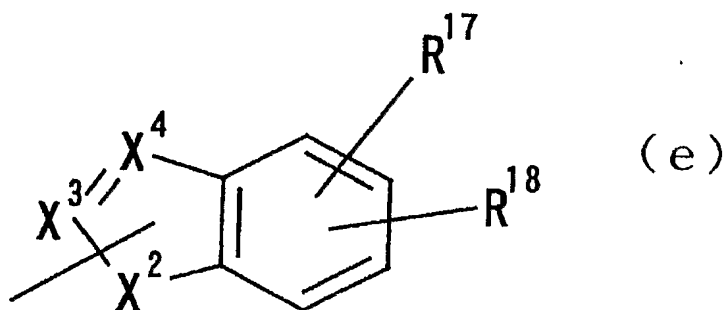
[基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



[基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



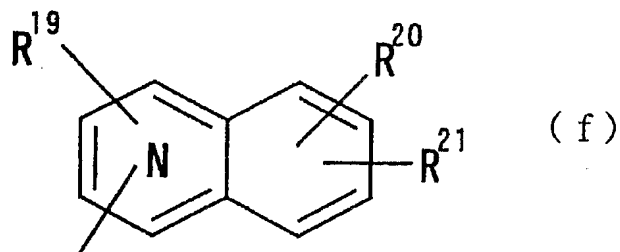
[基中、 $X^1$ は、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $NOH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]



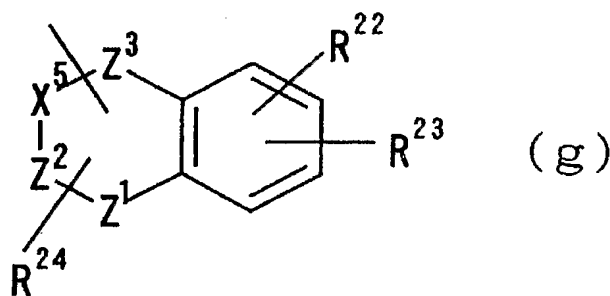
[基中、 $X^2$ は、 $NH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $X^3$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $X^4$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を



示す。X<sup>3</sup>およびX<sup>4</sup>がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHの場合を除く。]、

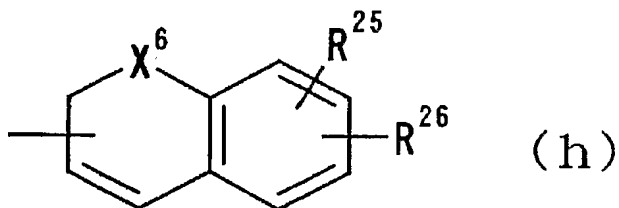


[基中、NはR<sup>19</sup>が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

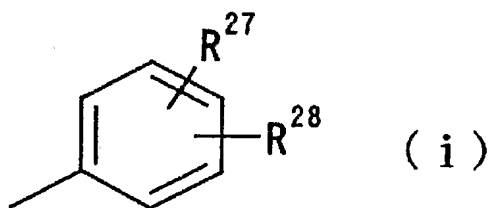


[基中、X<sup>5</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、NまたはNHを示し、Z<sup>1</sup>はN、NHまたはOを示し、Z<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、CまたはNを示し、Z<sup>3</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、S、SO<sub>2</sub>またはC=Oを示し、X<sup>5</sup>-Z<sup>2</sup>はX<sup>5</sup>とZ<sup>2</sup>が単結合または二重結合で結合していることを示し、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノア

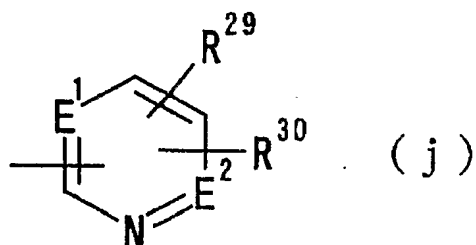
ルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子またはアルキル基を示す。]、



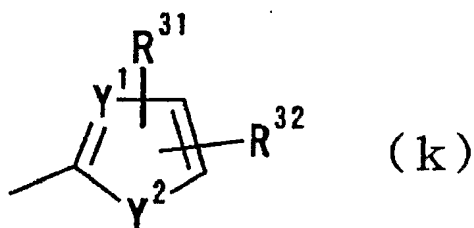
[基中、 $X^6$ はOまたはSを示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



[基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

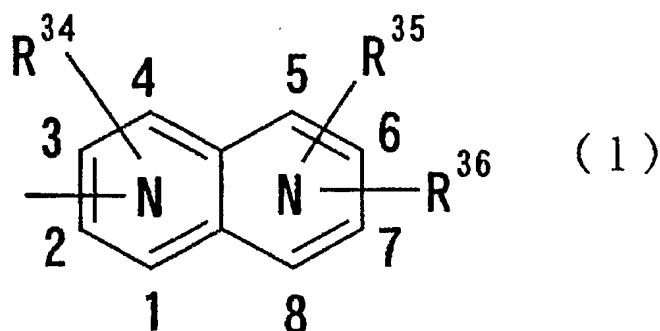


〔基中、 $E^1$ および $E^2$ はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



〔基中、 $Y^1$ はCHまたはNを示し、 $Y^2$ は、 $-N(R^{33})-$ （基中、 $R^{33}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。））、OまたはSを示し、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、

および、下記の基



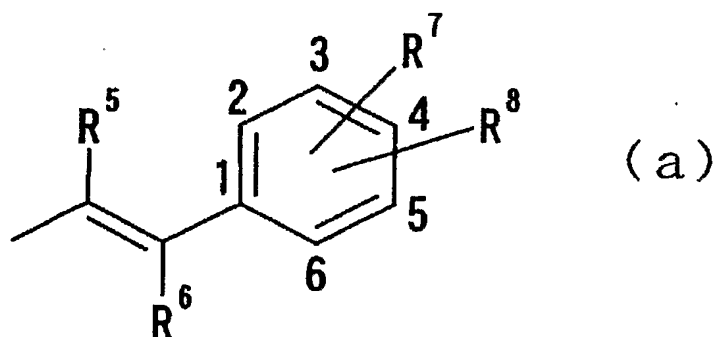
〔基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N，N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕が好ましい基として挙げられる。

以下に、これらの基について説明を加える。

上記の基中の $R^5 \sim R^{36}$ の説明にあるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、アルキル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルケニル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のものを示し、アルキニル基は直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のものを示し、ヒドロキシアルキル基は上記の $C_1 \sim C_6$ アルキル基に水酸基1個が置換したものを示し、アルコキシ基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルコキシアルキル基は上記の $C_1 \sim C_6$ アルキル基に上記の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基1個が置換したものを示し、カルボキシアルキル基は上記の $C_1 \sim C_6$ アルキル基にカルボキシ基1個が置換したものを示し、アシル基は炭素数1～6のアルカノイル基（ホルミルを含む）、ベンゾイル基やナフトイル基等

のアロイル基、または上記の  $C_1-C_6$  アルカノイル基に前記の  $C_6-C_{14}$  アリール基が置換したアリールアルカノイル基を示し、N-アルキルカルバモイル基は、上記の  $C_1-C_6$  アルキル基が窒素原子上に置換したカルバモイル基を示し、N, N-ジアルキルカルバモイル基は、上記の  $C_1-C_6$  アルキル基が窒素原子上に2個置換したカルバモイル基を示し、アルコキシカルボニル基は上記の  $C_1-C_6$  アルコキシ基とカルボニル基からなるものを示し、アルコキシカルボニルアルキル基は、上記の  $C_1-C_6$  アルキル基に上記の  $C_1-C_6$  アルコキシカルボニル基1個が置換したものを示し、ハロゲノアルキル基は上記の  $C_1-C_6$  アルキル基に1～3個のハロゲン原子が置換したものを示す。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

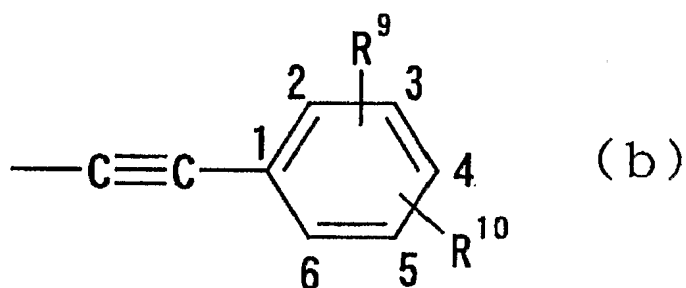
下記の基



[基中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^5$ および $R^6$ としては、水素原子またはアルキル基がさらに好ましく、アルキル基の場合にはメチル基が好ましい。さらに、 $R^7$ および $R^8$ としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子お

よび臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロスチリル基、フルオロスチリル基、ブロモスチリル基、エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができる。

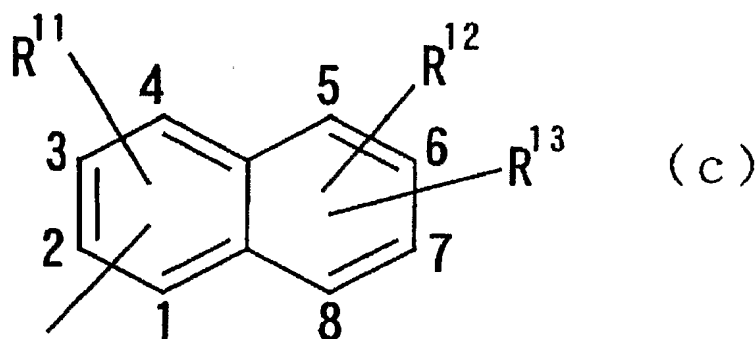
下記の基



〔基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。〕において、 $R^9$ および $R^{10}$ は各々独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が好ましい。さらに、 $R^9$ が水素原子であり、 $R^{10}$ が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロフェニルエチニル基、フルオロフェニルエチニル基、ブロモフェニルエチニル基、エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-

クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げる  
ことができる。

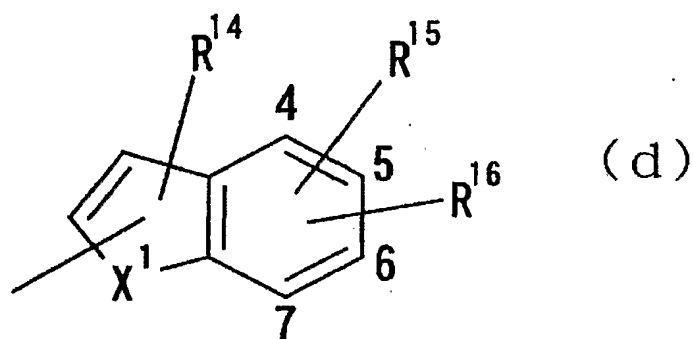
下記の基



〔基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、前記と同じものを示し、1～8の数字は位置を示す。〕において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{11}$ としては、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子および水酸基が好ましく、特に水素原子が好ましい。 $R^{12}$ および $R^{13}$ としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。上記のナフチル基は、1-ナフチル基よりも2-ナフチル基の方が好ましく、2-ナフチル基の場合にはハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましく、6位が最も好ましい。さらに、これらのナフチル基に塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものがより好ましく、さらには塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等

が置換したものが特に好ましい。具体的には、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブromo-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブromo-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基等を好ましい例として挙げる事ができる。

下記の基



[基中、 $X^1$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、 $X^1$ はNH、NOH、N、OおよびSが好ましく、NH、OおよびSがより好ましい。 $R^{14}$ は好ましくは水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N,N-ジアルキルカルバモイル基、アルキル基であり、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{15}$ および $R^{16}$ としては、一方が水素原子もしくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものでは



ないが、上記の式中の4位、5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインドリル基、5-フルオロインドリル基、5-ブロモインドリル基、5-エチニルインドリル基、5-メチルインドリル基、5-クロロ-4-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-フルオロインドリル基、5-フルオロ-3-クロロインドリル基、5-エチニル-3-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-クロロ-3-ホルミルインドリル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドリル基、6-クロロインドリル基、6-フルオロインドリル基、6-ブロモインドリル基、6-エチニルインドリル基、6-メチルインドリル基、5-クロロベンゾチエニル基、5-フルオロベンゾチエニル基、5-ブロモベンゾチエニル基、5-エチニルベンゾチエニル基、5-メチルベンゾチエニル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチエニル基、6-クロロベンゾチエニル基、6-フルオロベンゾチエニル基、6-ブロモベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、6-メチルベンゾチエニル基、5-クロロベンゾフリル基、5-フルオロベンゾフリル基、5-ブロモベンゾフリル基、5-エチニルベンゾフリル基、5-メチルベンゾフリル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフリル基、6-クロロベンゾフリル基、6-フルオロベンゾフリル基、6-ブロモベンゾフリル基、6-エチニルベンゾフリル基、6-メチルベンゾフリル基等を好ましい例として挙げることができる。

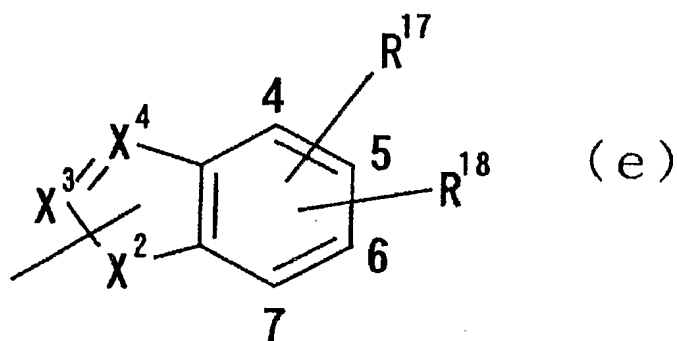
これらの置換基がT<sup>1</sup>と結合する位置は、特に限定されるものではないが、上記の式(d)中の2位または3位が好ましく、具体的には5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フ

ルオロインドール-2-イル基、5-ブromo-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブromo-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブromo-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブromo-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブromoインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロインドール-3-イル基、5-フルオロインドール-3-イル基、5-ブromoインドール-3-イル基、5-エチニルインドール-3-イル基、5-メチルインドール-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-3-イル基、6-クロロインドール-3-イル基、6-フルオロインドール-3-イル基、6-ブromoインドール-3-イル基、6-エチニルインドール-3-イル基、6-メチルインドール-3-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-3-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、5-ブromoベンゾチオフェン-3-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-3-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロ

ベンゾチオフェン-3-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-3-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-3-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-3-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-3-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-3-イル基、5-フルオロベンゾフラン-3-イル基、5-ブロモベンゾフラン-3-イル基、5-エチニルベンゾフラン-3-イル基、5-メチルベンゾフラン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-クロロベンゾフラン-3-イル基、6-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-ブロモベンゾフラン-3-イル基、6-エチニルベンゾフラン-3-イル基、6-メチルベンゾフラン-3-イル基等がより好ましく；5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホ

ルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブromo-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブromoベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブromoベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブromoベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基が特に好ましい。

下記の基



[基中、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、前記と同じものを示し、4～7の数

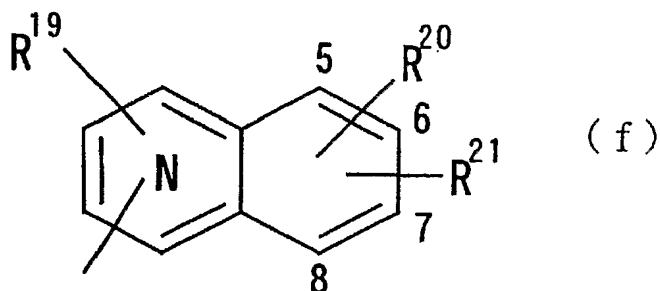
字は位置を示す。]において、 $X^2$ は、NH、OまたはSであることが好ましく、 $X^3$ および $X^4$ は、いずれか一方がCHまたはCであることが好ましく、特に一方がCであることが好ましい。 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{17}$ および $R^{18}$ としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインダゾリル基、5-フルオロインダゾリル基、5-ブロモインダゾリル基、5-エチニルインダゾリル基、6-クロロインダゾリル基、6-フルオロインダゾリル基、6-ブロモインダゾリル基、6-エチニルインダゾリル基、5-クロロベンゾイミダゾリル基、5-フルオロベンゾイミダゾリル基、5-ブロモベンゾイミダゾリル基、5-エチニルベンゾイミダゾリル基、6-クロロベンゾイミダゾリル基、6-フルオロベンゾイミダゾリル基、6-ブロモベンゾイミダゾリル基、6-エチニルベンゾイミダゾリル基、5-クロロベンゾチアゾリル基、5-フルオロベンゾチアゾリル基、5-ブロモベンゾチアゾリル基、5-エチニルベンゾチアゾリル基、6-クロロベンゾチアゾリル基、6-フルオロベンゾチアゾリル基、6-ブロモベンゾチアゾリル基、6-エチニルベンゾチアゾリル基、5-クロロベンゾオキサゾリル基、5-フルオロベンゾオキサゾリル基、5-ブロモベンゾオキサゾリル基、5-エチニルベンゾオキサゾリル基、6-クロロベンゾオキサゾリル基、6-フルオロベンゾオキサゾリル基、6-ブロモベンゾオキサゾリル基、6-エチニルベンゾ

オキサゾリル基、5-クロロベンゾイソチアゾリル基、5-フルオロベンゾイソチアゾリル基、5-ブロモベンゾイソチアゾリル基、5-エチニルベンゾイソチアゾリル基、6-クロロベンゾイソチアゾリル基、6-フルオロベンゾイソチアゾリル基、6-ブロモベンゾイソチアゾリル基、6-エチニルベンゾイソチアゾリル基、5-クロロベンゾイソキサゾリル基、5-フルオロベンゾイソキサゾリル基、5-ブロモベンゾイソキサゾリル基、5-エチニルベンゾイソキサゾリル基、6-クロロベンゾイソキサゾリル基、6-フルオロベンゾイソキサゾリル基、6-ブロモベンゾイソキサゾリル基、6-エチニルベンゾイソキサゾリル基等を好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT'と結合する位置は、特に限定されるものではないが、5-クロロインダゾール-3-イル基、5-フルオロインダゾール-3-イル基、5-ブロモインダゾール-3-イル基、5-エチニルインダゾール-3-イル基、6-クロロインダゾール-3-イル基、6-フルオロインダゾール-3-イル基、6-ブロモインダゾール-3-イル基、6-エチニルインダゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロ

ベンゾオキサゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、5-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基がより好ましく、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基が特に好

ましく、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

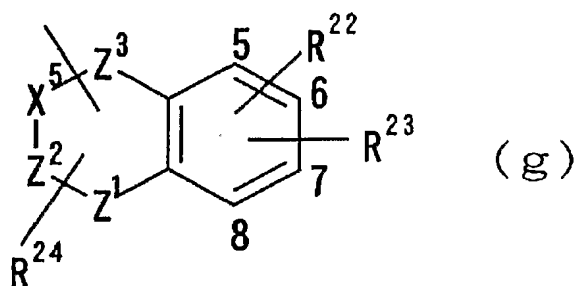


[基中、NはR<sup>19</sup>が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。R<sup>19</sup>は水素原子が特に好ましく、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、キノリニル基、イソキノリニル基、シンキノリニル基が挙げられ、6-クロロキノリニル基、6-フルオロキノリニル基、6-ブロモキノリニル基、6-エチニルキノリニル基、6-クロロイソキノリニル基、6-フルオロイソキノリニル基、6-ブロモイソキノリニル基、6-エチニルイソキノリニル基、7-クロロシン



ノリニル基、7-フルオロシンノリニル基、7-ブロモシンノリニル基、7-エチニルシンノリニル基等が好ましい。6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、6-クロロキノリン-3-イル基、6-フルオロキノリン-3-イル基、6-ブロモキノリン-3-イル基、6-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロキノリン-2-イル基、7-フルオロキノリン-2-イル基、7-ブロモキノリン-2-イル基、7-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、6-クロロイソキノリン-3-イル基、6-フルオロイソキノリン-3-イル基、6-ブロモイソキノリン-3-イル基、6-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基等が特に好ましい。6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基



[基中、5～8の数字は位置を示し、 $X^5$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ または $NH$ を示し、 $Z^1$ は $N$ 、 $NH$ または $O$ を示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $C$ または $N$ を示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $S$ 、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は前記と同じものを示す。]

において、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。 $R^{24}$ としては、水素原子またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基が好ましい。 $R^{24}$ としては、水素原子が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、4-オキソジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、4-オキソジヒドロキナゾリン-2-イル基、4-オキソテトラヒドロシンノリニル基、4-オキソベンゾピラニル基、4-オキソベンゾチアジアニル基、1,1-ジオキシ-4-オキソベンゾチアジアニル基、ベンズオキサジアジニル基等を挙げることができる。より具体的な基としては、6-クロロ-4-オキソジヒドロキノリ

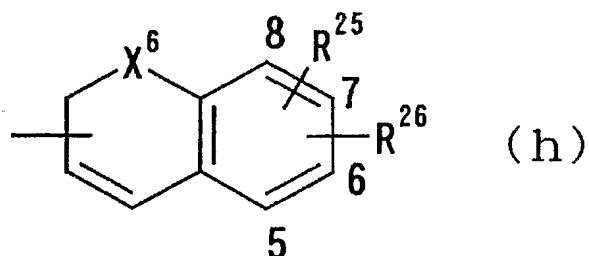
ニル基、6-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-クロロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリニル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-ブロモ-4

H-4-オキソベンゾピラニル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基等が挙げられる。特に6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾ

リン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-フルオ

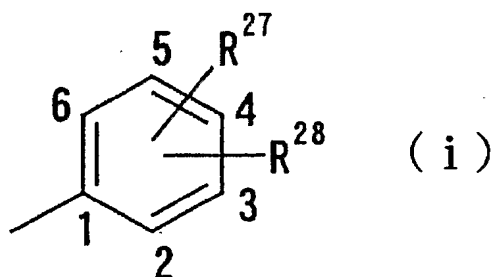
ロー1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基等が好ましい。6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基



[基中、 $X^6$ はOまたはSを示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、 $X^6$ はOが好ましく、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。具体的な基としては、6-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、6-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、6-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、6-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基を挙げることができる。7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基が特に好ましい。

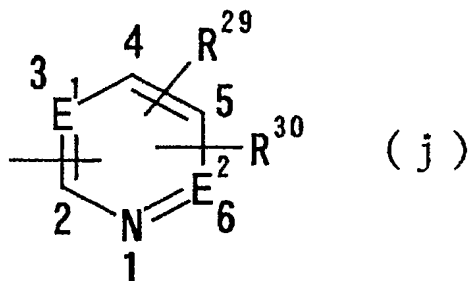
下記の基



〔基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。〕において、 $R^{27}$ および $R^{28}$ としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基またはN，N-ジアルキルカルバモイル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、フェニル基、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブロモフェニル基、エチニルフェニル基、クロロフルオロフェニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、置換基が1つの場合は、上記の式中の3位及び4位が特に好ましく、置換基が2つの場合は、上記の式中の4位と2位または3位との組合せが特に好ましい。具体的には、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2，4-ジクロロフェニル基、2，4-ジフルオロフェニル基、2，4-



ージブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジブロモフェニル基を好ましい例として挙げる事ができる。

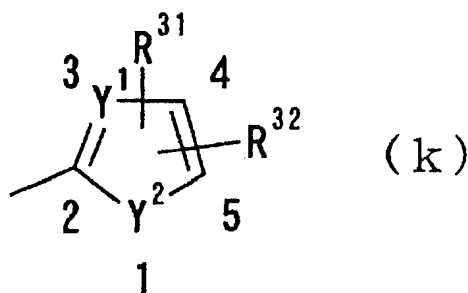


[基中、 $E^1$ 、 $E^2$ 、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 $R^{29}$ および $R^{30}$ としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、基 $T^1$ との結合が上記の式中の2位である場合、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5

ーフルオロー2ーピリジル基、5ーブロモー2ーピリジル基、5ーエチニルー2ーピリジル基、4ークロロー5ーフルオロー2ーピリジル基、5ークロロー4ーフルオロー2ーピリジル基、5ークロロー3ーピリジル基、5ーフルオロー3ーピリジル基、5ーブロモー3ーピリジル基、5ーエチニルー3ーピリジル基、5ークロロー2ーピリミジル基、5ーフルオロー2ーピリミジル基、5ーブロモー2ーピリミジル基、5ーエチニルー2ーピリミジル基、4ークロロー3ーピリダジニル基、4ーフルオロー3ーピリダジニル基、4ーブロモー3ーピリダジニル基、4ーエチニルー3ーピリダジニル基、6ークロロー3ーピリダジニル基、6ーフルオロー3ーピリダジニル基、6ーブロモー3ーピリダジニル基、6ーエチニルー3ーピリダジニル基等を好ましい例として挙げることができる。特に、2ーピリジル基、3ーピリジル基、4ーピリジル基、4ークロロー2ーピリジル基、4ーフルオロー2ーピリジル基、4ーブロモー2ーピリジル基、4ーエチニルー2ーピリジル基、4ークロロー3ーピリジル基、4ーフルオロー3ーピリジル基、4ーブロモー3ーピリジル基、4ーエチニルー3ーピリジル基、5ークロロー2ーピリジル基、5ーフルオロー2ーピリジル基、5ーブロモー2ーピリジル基、5ーエチニルー2ーピリジル基、4ークロロー5ーフルオロー2ーピリジル基、5ークロロー4ーフルオロー2ーピリジル基、5ークロロー3ーピリジル基、5ーフルオロー3ーピリジル基、5ーブロモー3ーピリジル基、5ーエチニルー3ーピリジル基、6ークロロー3ーピリダジニル基、6ーフルオロー3ーピリダジニル基、6ーブロモー3ーピリダジニル基、6ーエチニルー3ーピリダジニル基、4ークロロー3ーピリダジニル基、4ーフルオロー3ーピリダジニル基、4ーブロモー3ーピリダジニル基、4ーエチニルー3ーピリダジニル基が好ましい。中でも、2ーピリジル基、3ーピリジル基、4ーピリジル基、5ークロロー2ーピリジル基、5ーフルオロー2ーピリジル基、5ーブロモー2ーピリジル基、5ーエチニルー2ーピリジル基、5ークロロー4ーフルオロー2ーピリジル基、4ークロロー5ーフルオロー2ーピリジル基、4ークロロー3ーピリダジニル基、4

ーフルオロー 3-ピリダジニル基、4-ブロモー 3-ピリダジニル基、4-エチニルー 3-ピリダジニル基がさらに好ましい。

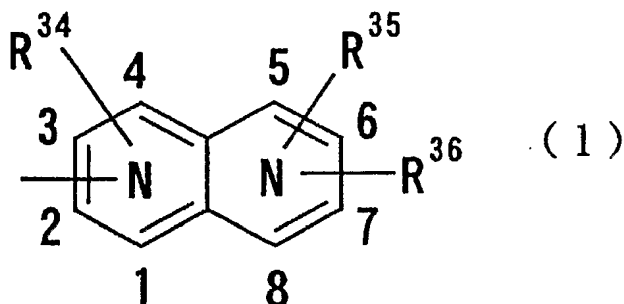
また、下記の基



[基中、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、前記と同じものを示し、1～5の数字は位置を示す。]において、 $R^{31}$ および $R^{32}$ としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、チエニル基、ピロリル基、フリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、4-クロロー 2-チエニル基、4-フルオロー 2-チエニル基、4-ブロモー 2-チエニル基、4-エチニルー 2-チエニル基、4-クロロー 2-ピロリル基、4-フルオロー 2-ピロリル基、4-ブロモー 2-ピロリル基、4-エチニルー 2-ピロリル基、4-クロロー 2-フリル基、4-フルオロー 2-フリル基、4-ブロモー 2-フリル基、4-エチニルー 2-フリル基、5-クロロー 2-チエニル基、5-フルオロー 2-チエニル基、5-ブロモー 2-チエニル基、5-エチニルー 2-チエニル基、5-クロロー 2-チアゾ

リル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、5-クロロ-2-オキサゾリル基、5-フルオロ-2-オキサゾリル基、5-ブロモ-2-オキサゾリル基、5-エチニル-2-オキサゾリル基等を挙げることができる。特に5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基が好ましい。

さらには、下記の基



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34} \sim R^{36}$ は前記と同じものを示す。]において、それぞれの窒素原子の位置はいずれの位置関係でもよく、 $R^{34}$ は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式で表される具体的な基としては、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 5-ナフ

チリジン-2-イル基、6-ブromo-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-クロロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-ブromo-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-エチニル-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-ブromo-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブromo-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-ブromo-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-ブromo-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-ブromo-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-ブromo-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-ブromo-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブromo-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 5-ナフ

チリジン-3-イル基、6-ブromo-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブromo-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-ブromo-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-ブromo-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブromo-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、等が挙げられる。特に好ましいものとしては、7-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブromo-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基等が挙げられる。

上記の(a)～(1)の12種の基に加えて、置換基を有することもあるチエノピロリル基も好ましい。置換基は1～3個有してもよく、置換基としては、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基およびアルコキシカルボニルアルキル基を挙げることができ、中でも、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびハロゲノアルキル基が好ましい。具体的には、2-クロロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2,

3-b] ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル基等を好ましいものとして挙げるができる。

#### <基Q<sup>1</sup>について>

本発明においては、Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、フェニル基等を挙げることができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびフェニル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1個の基となったものを示し、例えばフリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げるができる。このうち、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チアジアジニル基およびトリアゾリル基が好まし

い。チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基およびピペリジニル基がより好ましい。また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基と同じものを意味し、具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、インデニル基、インダニル基、ナフチル基およびテトラヒドロナフチル基が好ましい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基と同じものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4-オキシジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、



チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジニル基、ジヒドロピロロピリジニル基、テトラヒドロピロロピリジニル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジニル基、テトラヒドロフロピリジニル基、オキサゾロピリジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリジニル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、シクロペントピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジニル基、テトラヒドロイミダゾピリジニル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジニル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。このうち、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、チエノピリジニル基、テトラヒドロチエノピリジニル基、チエノピロリル基、チアゾロピリジニル基、テトラヒドロチアゾ

ロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。特にテトラヒドロベンゾチアゾリル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。

上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばチエノピリジンでは、チエノ[2, 3-b]ピリジン、チエノ[2, 3-c]ピリジン、チエノ[3, 2-b]ピリジン、チエノ[3, 2-c]ピリジン、チエノ[3, 4-b]ピリジン、チエノ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよいが、チエノ[2, 3-c]ピリジンおよびチエノ[3, 2-c]ピリジンが好ましい。チエノピロリル基では、チエノ[2, 3-b]ピロリル、チエノ[3, 2-b]ピロリル基のいずれでもよい。チアゾロピリジンでは、チアゾロ[4, 5-b]ピリ

ジン、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびチアゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましい。チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましい。ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、ピロロ [2, 3-c] ピリジンおよびピロロ [3, 2-c] ピリジンが好ましい。ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4-d] ピリミジンが好ましい。ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジン、ピリド [4, 3-d] ピリミジン、ピリド [1, 2-c] ピリミジン、ピリド [1, 2-a] ピリミジンのいずれでもよいが、ピリド [3, 4-d] ピリミジンおよびピリド [4, 3-d] ピリミジンが好ましい。ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよいが、ピラノ [4, 3-d] チアゾールおよびピラノ [3, 4-d] チアゾールが好ましい。フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、フロ [2, 3-c] ピリジンおよびフロ [3, 2-c] ピリジンが好ましい。オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、

オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびオキサゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましい。オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよいが、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましい。ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1-b] チアゾール、ピロロ [1, 2-c] チアゾール、ピロロ [2, 3-d] チアゾール、ピロロ [3, 2-d] チアゾール、ピロロ [3, 4-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロ [3, 4-d] チアゾールが好ましい。ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1-b] オキサゾール、ピロロ [1, 2-c] オキサゾール、ピロロ [2, 3-d] オキサゾール、ピロロ [3, 2-d] オキサゾール、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールが好ましい。ベンゾアゼピンでは、1H-1-ベンゾアゼピン、1H-2-ベンゾアゼピン、1H-3-ベンゾアゼピンのいずれでもよいが、1H-3-ベンゾアゼピンが好ましい。チアゾロ [4, 5-c] アゼピンでは、4H-チアゾロ [4, 5-c] アゼピン、4H-チアゾロ [4, 5-d] アゼピン、4H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピンのいずれでもよいが、4H-チアゾロ [4, 5-d] アゼピンが好ましい。チエノ [2, 3-c] アゼピンでは、4H-チエノ [2, 3-d] アゼピン、4H-チエノ [3, 2-c] アゼピンのいずれでもよいが、4H-チエノ [2, 3-d] アゼピンが好ましい。

また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。なお、上記の置換基が $Q^2$ と結合する位置は、特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、

それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（以下、 $C_1-C_6$ アルキル基といい、直鎖状、分枝状および環状のものを意味する；例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基などの直鎖または分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロプロピル基などの $C_3-C_6$ シクロアルキル基）、 $C_3-C_6$ シクロアルキル $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル基など）、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基など）、 $C_1-C_6$ アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2-C_6$ カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 $C_2-C_6$ アルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、 $C_2-C_6$ アルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基など）、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、アミノメチル基、アミノエチル基など）、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、*N*-メチルアミノメチル基、*N*-エチルアミノメチル基など）、ジ（ $C_1-C_6$ アルキル）アミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、*N,N*-ジメチルアミノメチル基、*N,N*-ジエチルアミノメチル基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノエチル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルアミノエチル基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノエチル基など）、 $C_1-C_6$ アルカノイル基

(例えば、ホルミル基、アセチル基、メチルプロピオニル基、シクロペンタンカルボニル基など)、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、アセチルアミノメチル基など)、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基など)、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、メタンスルホニルアミノメチル基など)、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基など)、N,N-ジ( $C_1-C_6$ アルキル)カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基など)、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基(例えば、N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基など)、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基(例えば、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基など)、アミノスルホニル基、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル基など)ハロゲン原子等が置換してもよいアリールカルボニル基(ベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基など)、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、メトキシカルボニル(メチル)アミノメチル基、tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノメチル基など)、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、メチルスルホニルメチル基など)、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基(例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピラニル基など)、上記の5~6員の複素環式基- $C_1-C_4$ アルキル基(例えば、モルホリノメチル基など)上記の5~6員の複素環式基-カルボニル基(例えば、ピロリジノカルボニル基など)、上記の5~6員の複素環式基-アミノ- $C_1-C_4$ アルキル基(例えば、N-(オキサゾール-2-イル)アミノメチル基など)、上記の5~6員の複素環式基-アミノ基(例えば、ピリジルアミノ基など)、上記の5~6員の複素環

式基-オキシ基（例えば、4-ピリジニルオキシ基、（1-メチルイミノピペリジン-4-イル）オキシ基など）、3～6員の複素環式基-カルボニル- $C_1$ - $C_4$ アルキル基（例えば、4, 4-ジオキソチオモルホリン-1-イル）カルボニルメチル基など）および上記の5～6員の複素環式基（ $C_1$ - $C_6$ アルキル）アミノ- $C_1$ - $C_4$ アルキル基（例えば、N-（4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル）-N-メチルアミノメチル基など）等を挙げることができる。

Q<sup>1</sup>の具体的な例を示すならば、2-アミノスルホニルフェニル基等の5～6員の環状炭化水素基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-シクロプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-カルボキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-（4-ピリジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル基、6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル基、5, 7-ジヒドロ-6-メチルピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2-イル基、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル基、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル基、5-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル基、5-（4-ピリジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール-2-イル

ル基等の2環性複素環式基、4-ピリジル基、2-ピリジル基等のピリジル基、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基等のジヒドロオキサゾリル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル]チオフェン-2-イル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル]-3-クロロチオフェン-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル)チアゾール-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル)チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)チアゾール-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピリジン-2-イル基等の5~6員の複素環式基を挙げることができる。ただし、これらの例は、何らQ<sup>1</sup>について限定するものではない。

#### <基Q<sup>2</sup>について>

基Q<sup>2</sup>は、単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニレン基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q<sup>2</sup>において、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。



直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニレン基としては、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等を挙げることができる。なお、三重結合の位置は特に限定されるものではない。

2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基とは、一般式 (1) 中の  $Q^4$  の説明において記載した飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素が 2 価の基となったものを意味し、具体的な例としては、シクロヘキシレン基、シクロヘキセニレン基、フェニレン基等を挙げることができ、シクロヘキシレン基およびフェニレン基が好ましい。

2 価の飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基とは、一般式 (1) 中の  $Q^4$  の説明において記載した飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環が 2 価の基となったものを意味し、具体的な例としては、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン等が 2 価の基となったものを挙げることができ、中でもピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピンおよびトリアゼピンが 2 価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基としては、一般式 (1) 中の  $Q^4$  の説明において記載した飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素が 2 価の基となったものを意味し、具体的な例としては、インデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が 2 価の基となったものを挙げることができ、インダンおよびナフタレンが 2 価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基としては、一般式 (1) 中の Q<sup>4</sup> の説明において記載した飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環が 2 価の基となったものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、インドリジン、テトラヒドロインドリジン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチアゾール、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、チエノピリジン、テトラヒドロチエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、テトラヒドロチアゾロピリダジン、ピロロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピロロピリミジン、ジヒドロピロロピリミジン、ジヒドロピリドキナゾリン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、テトラヒドロフロピリジン、オキサゾロピリジン、テトラヒドロオキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、テトラヒドロオキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾール、ジヒドロピロロオキサゾール、ベンゾアゼピン等が 2 価の基となったものを挙げることができる。ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾール、ナフチリジン、チエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、ピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピリドピリミジン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、オキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾールおよびジヒドロピロロオキサゾールが 2 価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばナフチリジンでは、1, 5 -, 1,

6-、1、7-、1、8-、2、6-、2、7-ナフチリジンのいずれでもよく、チエノピリジンでは、チエノ [2, 3-b] ピリジン、チエノ [2, 3-c] ピリジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、チエノ [3, 2-c] ピリジン、チエノ [3, 4-b] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリジンでは、チアゾロ [4, 5-b] ピリジン、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよく、フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d]

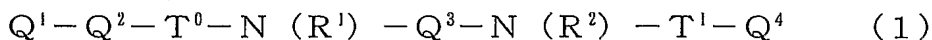
〕ピリダジン、オキサゾロ〔5, 4-c〕ピリダジン、オキサゾロ〔3, 4-b〕ピリダジンのいずれでもよく、ピロロチアゾールでは、ピロロ〔2, 1-b〕チアゾール、ピロロ〔1, 2-c〕チアゾール、ピロロ〔3, 2-d〕チアゾール、ピロロ〔3, 4-d〕チアゾールのいずれでもよく、ピロロオキサゾールでは、ピロロ〔2, 1-b〕オキサゾール、ピロロ〔1, 2-c〕オキサゾール、ピロロ〔2, 3-d〕オキサゾール、ピロロ〔3, 2-d〕オキサゾール、ピロロ〔3, 4-d〕オキサゾールのいずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

上記の2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、および2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）およびカルバモイル基等を挙げることができる。

上記のQ<sup>2</sup>のうち、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不

飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基および置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が好ましく、中でも単結合、2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基がより好ましい。

さらに、基 $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である場合には、基 $Q^2$ は単結合が好ましい。ここで、上記の組み合わせにおいて、 $Q^2$ が単結合である場合とは、一般式(1)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^0$ および $T^1$ は、前記と同じものを示す。]

が、下記の一般式(1')



[式中、 $Q^1$ は、上記の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^0$ および $T^1$ は、前記と同じものを示す。] となることを意味する。

さらに好ましくは、基 $Q^1$ が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を

有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり、基 $Q^2$ が単結合であるものが好ましい。

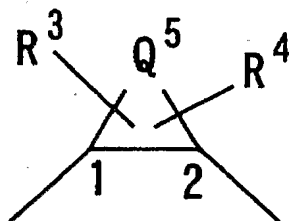
また、基 $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基である場合には、基 $Q^2$ が、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基であるものが好ましく、基 $Q^1-Q^2$ としては、4-(4-ピリジル)フェニル基、4-(2-ピリジル)フェニル基、5-(4-ピリジル)チアゾリル基、1-(4-ピリジル)ピペリジ

ル基、4-(4-ピリジル)ピペリジル基、4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基、ビフェニル基、4-(2-アミノスルフォニルフェニル)フェニル基、4-(2-アミジノフェニル)フェニル基、4-(2-メチルスルフォニルフェニル)フェニル基、4-(2-アミノメチルフェニル)フェニル基、4-(2-カルバモイルフェニル)フェニル基、4-(2-イミダゾリル)フェニル基、4-(1-メチル-2-イミダゾリル)フェニル基、4-(2,3,4,5-テトラヒドロピリミジン-2-イル)フェニル基、4-(1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリミジン-2-イル)フェニル基、4-(5-テトラゾリル)フェニル基、1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基、3-(4-ピペリジル)イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-アミジノフェニル)イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-ピペリジル)イソオキサゾリジン-5-イル基、3-(4-アミジノフェニル)イソオキサゾリジン-5-イル基、2-(4-ピペリジル)-1,3,4-チアジアゾール-5-イル基、2-(4-アミノフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル基、4-(4-ピペリジル)ピペリジン-1-イル基、4-(4-ピペリジル)ピペラジン-1-イル基、4-(4-ピペラジニル)ピペラジン-1-イル基、1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-1-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル基、1-(4-ピリミジニル)ピロリジン-3-イル基、1-(4-メチルピリミジン-6-イル)ピペラジン-4-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル)ピロリジン-4-イル基、1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル基、5-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イル基、2-(4-クロロフェニル)チアゾール-4-イル基、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル基、4-(4-ピリミジニル)フェニル基、4-(4-イミダゾリル)フェニル基、5-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル基、2'-[(ジメチルアミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル基、4-[2-(ヒドロキシメチ

ル) ピリジン-4-イル] フェニル基、4-[2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル] フェニル基、2'-(アミノスルホニル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル基、4-(3-オキソモルホリン-4-イル) フェニル基などを好ましい例として挙げることができる。

#### <基 $Q^3$ について>

基 $Q^3$ は、下記の基



[基中、 $Q^5$ は炭素数1~8のアルキレン基、炭素数2~8のアルケニレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1~3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示し、1および2は位置を示す。)を示し;

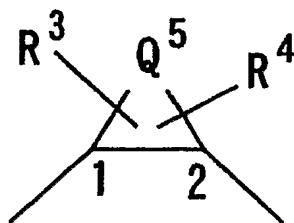
$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバ



モイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、置換基を有してもよい3～6員の複素環アルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシ

アシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環オキシ基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、N-アリールカルバモイル基、N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイル基、N-アリールカルバモイルアルキル基、N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基、アルコキシアルキル（チオカルボニル）基、アルキルチオアルキル基またはN-アシル-N-アルキルアミノアルキル基を示すか、あるいは、 $R^3$ および $R^4$ は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。]を示す。

下記の基について、詳細に説明する。



[基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、前記と同じものを示し、1および2は位置を示す。]

上記の基 $Q^5$ を含む環状構造の部分は、1個の二重結合を有してもよい3～10員の2価の環状炭化水素基または1～2個の異原子を有する5～12員の2価

の複素環式基であるが、3～8員の2価の環状炭化水素基または5～8員の2価の複素環式基が好ましく、5～7員の2価の環状炭化水素基または5～7員の2価の複素環式基がより好ましい。中でも、 $Q^5$ が炭素数3～6のアルキレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じ。）であるものが好ましい。特に $Q^5$ が炭素数4のアルキレン基であるものが好ましい。

また、この環状炭化水素基または複素環式基は、1位と2位との関係においてシスおよびトランス構造をとり得るが、5員の場合にはトランスが好ましく、6～7員の場合にはシスおよびトランスの両方とも好ましい。

上記の置換基 $R^3$ および $R^4$ について詳細に説明する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。アルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、メチル基、シクロプロピル基、イソブチル基など）が挙げられ、ハロゲノアルキル基としては、上記のアルキル基に1～3個のハロゲン原子が置換したもの（例えば、クロロメチル基、1-ブロモエチル基、トリフルオロメチル基など）が挙げられる。シアノアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に1個のシアノ基が置換したもの（例えば、シアノメチル基、1-シアノエチル基など）が挙げられる。アルケニル基としては二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの（例えば、ビニル基、アリル基など）が挙げられる。アルキニル基としては三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの（例えば、エチニル基、プロピニル基など）が挙げられる。アシル基としては、 $C_1-C_6$ のアルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基など）、ベンゾイル基、ナフトイル基等の $C_7-C_{15}$ アロイル基、または上記の $C_1-C_6$ アルカノイル基に $C_6-C_{14}$ アリール基1個が置換したアリールアルカノイル基（例えば、フェナセチル基など）が挙げられる。アシルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記のアシル基1個が置換したもの（例えば、アセチルメチル基など）が挙げられる。アル

コキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルコキシ基（例えば、メトキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキシ基など）が挙げられる。アルコキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基1個が置換したもの（例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基など）が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に1個の水酸基が置換したもの（例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基など）が挙げられる。カルボキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に1個のカルボキシル基が置換したもの（例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基とカルボニル基から構成される基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基など）が挙げられる。カルバモイルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基にカルバモイル基が置換した基（例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基）が挙げられる。

置換基を有してもよい3～6員の複素環基は、1～3個の異原子（窒素原子、酸素原子、イオウ原子など）を含んでもよい飽和または不飽和の3～6員の複素環基を意味し、複素環基にはヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、 $C_1-C_6$ アルキル基、オキシ基、ハロゲノアルキル基等の置換基があってもよく、3～6員の複素環基としては、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサジアゾリル基、オキサゾリジニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオルモホリニル基、

テトラゾリル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。具体的には、チアゾリル基、4, 5-ジヒドロチアゾリル基、オキサゾリル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基、5-メチルオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 3-オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3-オキサゾリジニル基等を挙げることができる。置換基を有してもよい3~6員の複素環アルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環基1個がアルキル基に置換したもの（例えば、チアゾリルメチル基、4, 5-ジヒドロチアゾリルメチル基、モルホリニルメチル基、1, 1-ジオキソチオモルホリニルメチル基等を挙げることができる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6~14のものが挙げられ、アリール基には、上記の $C_1-C_6$ アルキル基、上記の $C_1-C_6$ アルカノイル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、上記の $C_2-C_6$ アルケニル基、上記の $C_2-C_6$ アルキニル基、上記の $C_1-C_6$ ハロゲノアルキル基、上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基等から選ばれる1~3個の基が置換していてもよい。アラキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記の $C_6-C_{14}$ アリール基1個が置換したもの（例えば、ベンジル基、フェネチル基など）が挙げられる。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。置換基を有してもよいアシルアミノ基としては、上記の $C_1-C_6$ アシル基がアミノ基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基など）の他に、アシル基上にハロゲン

原子、水酸基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、 $N$ 、 $N$ -ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、カルボキシル基、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基等が1ないし複数個置換したアシル基（例えば、2-メトキシアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基など）が挙げられる。アシルアミノアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アシルアミノ基が上記の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、ホルミルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基など）が挙げられる。アミノアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基にアミノ基が1個置換したもの（例えば、アミノメチル基、1-アミノエチル基など）が挙げられる。 $N$ -アルキルアミノアルキル基としては、アミノ- $C_1-C_6$ アルキル基の窒素原子上に $C_1-C_6$ アルキル基1個が置換したもの（例えば、 $N$ -メチルアミノメチル基、 $N$ -メチルアミノエチル基など）が挙げられる。 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基としては、アミノ- $C_1-C_6$ アルキル基の窒素原子上に $C_1-C_6$ アルキル基2個が置換したもの（例えば、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアミノメチル基、 $N$ -エチル- $N$ -メチルアミノエチル基など）が挙げられる。 $N$ -アルケニルカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状の $C_2-C_6$ アルケニル基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイル基など）が挙げられる。 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基としては、上記の $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基が $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、アリルカルバモイルエチル基など）が挙げられる。 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基としては、上記の $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基が置換したもの（例えば、 $N$ -アリル- $N$ -メチルカルバモイル基など）が挙げられる。 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基としては、上記の $N-C_2-C_6$ アルケニルカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基が置換したもの（例えば、 $N$ -アリル- $N$ -メチルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。 $N$ -アルコキシカルバモイル基としては、

直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルコキシ基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、メトキシカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN- $C_1-C_6$ アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、メトキシカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルコキシ基および $C_1-C_6$ アルキル基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、N-エチル-N-メトキシカルバモイル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN- $C_1-C_6$ アルキル-N- $C_1-C_6$ アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、N-エチル-N-メトキシカルバモイルメチル基など）が挙げられる。1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基としては、カルバゾイル基の他に、1～3個の直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基が置換したカルバゾイル基（例えば、1-メチルカルバゾイル基、1,2-ジメチルカルバゾイル基など）が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアルキル基としては、上述の $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基が直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、メタンスルホニルメチル基など）が挙げられる。アルコキシイミノ基としては、 $C_1-C_6$ アルコキシイミノ基（例えば、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアルキル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルメチルアミノ基、エトキシカルボニルプロピルアミノ基など）が挙げられる。カルボキシアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記のカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル基が1個置換したもの（例えば、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基など）が挙げられる。ア

ルコキシカルボニルアミノ基としては、アミノ基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノアルキル基としては、上記のアルキル基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルアミノメチル基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノエチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基は、ヒドロキシ基、アミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルキル基で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-カルボキシメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイル基とは、ヒドロキシ基、アミノ基、N- $C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルキル基2個で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイ



ル基、N，N－ビス（2－ヒドロキシエチル）カルバモイル基、N，N－ビス（2－フルオロエチル）カルバモイル基、N－（2－シアノエチル）－N－メチルカルバモイル基、N－（2－メトキシエチル）－N－メチルカルバモイル基、N－カルボキシメチル－N－メチルカルバモイル基、N，N－ビス（2－アミノエチル）カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、N－メチルカルバモイルメチル基、N－（2－ヒドロキシエチル）カルバモイルメチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、N，N－ジメチルカルバモイルメチル基、N－（2－ヒドロキシエチル）－N－メチルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基は、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環基とカルボニル基から構成される基（例えば、アジリジニルカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、3－ヒドロキシアゼチジニルカルボニル基、3－メトキシアゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、3－ヒドロキシピロリジニルカルボニル基、3－フルオロピロリジニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、チオモルホリニルカルボニル基、1，1－ジオキソチオモルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、ピリジニルカルボニル基、フロイル基、チオフエンカルボニル基など）を挙げることができる。置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基1個が上記のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、アゼチジニルカルボニルメチル基、ピロリジニルカルボニルエチル

基など)が挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基と酸素原子から構成される3～6員の複素環カルボニルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、ピペリジニルカルボニルオキシエチル基、モルホリニルカルボニルオキシメチル基など)が挙げられる。カルバモイルオキシアルキル基としては、カルバモイル基と酸素原子から構成されるカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN-アルキルカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、N-メチルカルバモイルオキシメチル基、N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシエチル基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノ基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。アリールスルホニルアミノ基としては、上記のアリール基を有するアリールスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの(例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基など)が挙げられる。アルキルスルホニルアミノアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基1個が置換したもの(例えば、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基など)が挙

げられる。アリールスルホニルアミノアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記のアリールスルホニルアミノ基1個が置換したもの（例えば、フェニルスルホニルアミノメチル基、ナフチルスルホニルアミノエチル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアミノカルボニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基（例えば、メチルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニル基など）が挙げられる。アリールスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のアリールスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基（例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノカルボニル基が上記の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、メチルスルホニルアミノカルボニルメチル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニルメチル基など）が挙げられる。アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記のアリールスルホニルアミノカルボニル基が上記の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニルメチル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニルメチル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルオキシ基は、上記のアルコキシカルボニル基が上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基に置換したもの（例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ基など）が挙げられる。アシルオキシ基は、上記のアシル基と酸素原子から構成される基（例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基など）を意味する。アシルオキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記のアシルオキシ基が置換したもの（例えば、ホルミルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基など）が挙げられる。アラルキルオキシ基としては、上記のアリール基が上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基に置換した基（例えば、ベンジルオキシ基、ナフチルメトキシ基など）が挙げられる。カルボキシアルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にカルボキシル基が置換したもの（例

えば、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基など）が挙げられる。

アリールスルホニル基としては、 $C_6-C_{14}$ アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、メトキシカルボニルエチルスルホニル基、エトキシカルボニルエチルスルホニル基など）が挙げられる。カルボキシアルキルスルホニル基としては、上記のカルボキシアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、カルボキシメチルスルホニル基、カルボキシエチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアシル基としては、上記のアルコキシカルボニルアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、メトキシカルボニルメチルカルボニル基、エトキシカルボニルメチルカルボニル基など）が挙げられる。アルコキシアルキルオキシカルボニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基 1 個が上記のアルコキシカルボニル基に置換したもの（例えば、メトキシメチルオキシカルボニル基、メトキシエチルオキシカルボニル基など）が挙げられる。ヒドロキシアシル基としては、水酸基 1 個が上記のアシル基（ $C_1-C_6$ アルカノイル及びアロイルを含む）に置換したもの（例えば、グリコロイル基、ラクトイル基、ベンジロイル基など）が挙げられる。アルコキシアシル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基 1 個が上記のアシル基に置換したもの（例えば、メトキシアセチル基、エトキシアセチル基など）が挙げられる。ハロゲノアシル基としては、上記のハロゲノアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、クロロメチルカルボニル基、トリフルオロメチルカルボニル基など）を挙げることができる。カルボキシアシル基としては、カルボキシ基 1 個が上記のアシル基に置換したもの（例えば、カルボキシアセチル基、2-カルボキシプロピオニル基など）が挙げられる。アミノアシル基としては、アミノ基 1 個が上記のアシル基（ $C_1-C_6$ アルカノイル及びアロイルを含む）に置換したもの（例えば、アミノメチルカルボニル基、1-アミノエチルカル

ボニル基など)が挙げられる。アシルオキシアシル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とカルボニル基から構成される基(例えば、ホルミルオキシメチルカルボニル基、アセチルオキシメチルカルボニル基など)が挙げられる。アシルオキシアルキルスルホニル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、ホルミルオキシメチルスルホニル基、アセチルオキシメチルスルホニル基など)が挙げられる。ヒドロキシアルキルスルホニル基としては、上記の $C_1-C_6$ ヒドロキシアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、ヒドロキシメチルスルホニル基、1-ヒドロキシエチルスルホニル基など)が挙げられる。アルコキシアルキルスルホニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシアルキル基とスルホニル基から構成される基(例えば、メトキシメチルスルホニル基、エトキシエチルスルホニル基など)が挙げられる。置換基を有してもよい3~6員の複素環スルホニル基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環とスルホニル基から構成される基(例えば、アジリジニルスルホニル基、アゼチジニルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、ピペリジニルスルホニル基、ピペラジニルスルホニル基、モルホリニルスルホニル基、テトラヒドロピラニルスルホニル基など)が挙げられる。置換基を有してもよい3~6員の複素環オキシ基としては、上記の置換基を有してもよい3~6員の複素環と酸素原子から構成される基(例えば、テトラヒドロフラニルオキシ基など)が挙げられる。N-アルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記の $C_1-C_6$ アルキル基が1個置換したもの(例えば、N-メチルアミノアセチル基、N-エチルアミノアセチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記の $C_1-C_6$ アルキル基が2個置換したもの(例えば、N, N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基など)が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジ

アルキルカルバモイル基が上記のアシル基に置換したもの（例えば、N，N－ジメチルカルバモイルアセチル基、N，N－ジエチルカルバモイルアセチル基、N－エチル－N－メチルカルバモイルアセチル基など）を挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアリールカルバモイルアルキルスルホニル基としては、上記のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアリールカルバモイル基とスルホニル基から構成される基（例えば、N，N－ジメチルカルバモイルメチルスルホニル基、N－（2－ヒドロキシエチル）－N－メチルカルバモイルメチルスルホニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアシル基としては、上記のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアシル基に置換したもの（例えば、メチルスルホニルアセチル基、イソプロピルスルホニルアセチル基など）が挙げられる。

N－アリールカルバモイル基としては、上記のアリール基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、フェニルカルバモイル基、ナフチルカルバモイル基など）が挙げられる。N－3～6員の複素環カルバモイル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環基がカルバモイル基に置換したもの（例えば、ピリジルカルバモイル基、チエニルカルバモイル基など）が挙げられる。N－アルキル－N－アリールカルバモイル基としては、上記のN－アリールカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基が置換したもの（例えば、N－メチル－N－フェニルカルバモイル基など）が挙げられる。N－アルキル－N－3～6員の複素環カルバモイル基としては、上記のN－3～6員の複素環カルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基が置換したもの（例えば、N－メチル－N－チエニルカルバモイル基など）が挙げられる。N－アリールカルバモイルアルキル基としては、上記のN－アリールカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、フェニルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N－3～6員の複素環カルバモイルアルキル基としては、上記のN－3～6員の複素環カルバ

モイル基が直鎖状もしくは分枝状の  $C_1-C_6$  アルキル基に置換したもの（例えば、ピリジルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-アリールカルバモイルアルキル基としては、上記のN-アリールカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の  $C_1-C_6$  アルキル基が置換したもの（例えば、N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。N-アルキル-N-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基としては、上記のN-3～6員の複素環カルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状の  $C_1-C_6$  アルキル基が置換したもの（例えば、N-メチル-N-チエニルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。

アミノカルボチオイル基は、 $-C(=S)-NH_2$  で示される基であり、N-アルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基1個で置換されたアミノチオカルボニル基を示し、例えば、(メチルアミノ)カルボチオイル基、(エチルアミノ)カルボチオイル基などを挙げる事ができる。N,N-ジアルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基2個で置換されたアミノチオカルボニル基を示し、例えば、(ジメチルアミノ)カルボチオイル基、(ジエチルアミノ)カルボチオイル基、(エチルメチルアミノ)カルボチオイル基などを挙げる事ができる。アルコキシアルキル(チオカルボニル)基としては、アルキルチオアルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の  $C_1-C_6$  アルキルチオ基が直鎖状、分枝状もしくは環状の  $C_1-C_6$  アルキル基に置換したもの（例えば、メチルチオメチル基、1-メチルチオエチル基など）を挙げる事ができる。N-アシル-N-アルキルアミノアルキル基としては、アミノ- $C_1-C_6$  アルキル基の窒素原子上に  $C_1-C_6$  アルキル基とアシル基が置換したもの（例えば、N-アセチル-N-メチルアミノメチル基など）を挙げる事ができる。上記のアルコキシアルキル基とチオカルボニル基から構成される基を示し、例えば、2-エトキシエタンチオイル基等を挙げる事ができる。

アルキレン基としては、炭素数1～5の直鎖状または分枝状のアルキレン基を

意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基などが挙げられる。アルケニレン基としては、二重結合を1個有する炭素数2～5のアルケニレン基であり、例えば、ビニレン基、プロペニレン基などが挙げられる。アルキレンジオキシ基としては、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等の炭素数1～5のものが挙げられる。カルボニルジオキシ基は、 $-O-C(=O)-O-$ で示される基である。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

これらの $R^3$ および $R^4$ で示される置換基のうち、水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N



ーアルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N，N－ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N－アルキルアミノカルボチオイル基、N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基等が好ましく、またR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になったアルキレン基、アルケニレン基、アルキレンジオキシ基、カルボニルジオキシ基等が好ましい。

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、R<sup>3</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>が上述の好ましい基として挙げた置換基である場合が好ましい。その場合のR<sup>4</sup>としてより好ましい基は、水素原子、水酸基、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシイミノ基、N－アルキルアミノアルキル基、N，N－ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基、N－アルケニルカルバモイル基、N－アルケニルカルバモイルアルキル基、N－アルケニル－N－アルキルカルバモイル基、N－アルケニル－N－アルキルカルバモ

イルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環基、カルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基等が挙げられる。

さらに、これらの基のうち、R<sup>4</sup>として特に好ましい基としては、水素原子、水酸基、アルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルア

ルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル(チオカルボニル)基等を挙げることができる。

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の好ましい具体的な置換基の例としては、水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノエチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、アセチルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、アセチルアミノメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシー-1-メチルエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、N-アリルカルバモイル基、N-アリルカルバモイルメチル基、N-アリル-N-メチルカルバモイル基、N-アリル-N-メチルカルバモイルメチル基、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバゾイル基、N, N, N'-トリメチルカルバゾイル基、メタンスルホニル基、メタンスルホニルメチル基、エタンスルホニルメチル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、

N-イソプロピルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルメチルカルバモイル基、N-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)カルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル)カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイル基、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N,N-ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N,N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基、アゼチジノカルボニル基、3-メトキシアゼチジノカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジノカルボニル基、3-フルオロピロリジノカルボニル基、3,4-ジメトキシピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル基、ベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、チアゾリル基、4,5-ジヒドロチアゾリル基、オキサゾリル基、4,5-ジヒドロオキサゾリル基、5-メチルオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、5-メチル-

1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、1, 3-オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 3-オキサゾリジニル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルエチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルエチル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、2-(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ)エチル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、2-メトキシエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、N, N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基、ヒドロキシアセチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルカルボニル基、メトキシアセチル基、1, 1-ジメチル-2-メトキシエチルカルボニル基、アミノカルボチオイル基、(ジメチルアミノ)カルボチオイル基、2-メトキシエタンチオイル基等を挙げることができる。

前述のように、 $R^3$ および $R^4$ は、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^4$ が上述の具体的な置換基等である場合が好ましい。特に、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基が好ましく、中でもN, N-ジメチルカルバモイル基である場合が好ましい。ただし、 $R^3$ および $R^4$ は、これらの具体的な置換基に何ら限定されるものではない。

#### <基 $T^0$ について>

基 $T^0$ はカルボニル基またはチオカルボニル基を示すが、カルボニル基がより好ましい。

# <基T<sup>1</sup>について>

基T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1~5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-、基-C(=S)-N=N-、基-C(=NOR<sup>c</sup>)-C(=O)-N(R<sup>d</sup>)- (基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R<sup>d</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=N-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>))-C(=O)-N(R<sup>g</sup>)- (基中、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、R<sup>g</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-NH-C(=O)-、基-C(=O)-NH-C(=S)-、基-C(=S)-NHC(=S)-、基-C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-、基-SO<sub>2</sub>-NH-、基-C(=NCN)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-C(=O)-またはチオカルボニル基を示す。

上記基中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>における炭素数1~5のアルキレン基としては、

炭素数 1 ～ 5 の直鎖状、分枝状または環状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、シクロプロピレン基、1, 3-シクロペンチレン基などが挙げられる。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ および $R^g$ において、アルキル基としては、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。

$R^a$ 、 $R^c$ 、 $R^e$ および $R^f$ において、アルカノイル基としては、直鎖状、分枝状または環状の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基とカルボニル基とから構成される基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基などが挙げられる。

$R^e$ において、アリール基としては、炭素数 6 ～ 14 のものを意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。アラルキル基としては、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基に炭素数 6 ～ 14 のアリール基が置換したものを意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。

基 $T^1$ としてはカルボニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=O)-CH_2-N(R'')$ が好ましく、特にカルボニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ が好ましい。

#### <基 $R^1$ 及び基 $R^2$ について>

$R^1$ および $R^2$ は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示すが、好ましくは水素原子またはアルキル基であり、水素原子がより好ましい。

$R^1$ および $R^2$ において、アルキル基としては、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状、分枝状

または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>においては、各々独立して水素原子またはアルキル基である場合が好ましく、どちらも水素原子である場合がより好ましい。

T<sup>1</sup>がカルボニル基またはスルホニル基であって、基Q<sup>3</sup>中のQ<sup>5</sup>が炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、Q<sup>4</sup>は前記の 12 種の基のうち、(b)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) および (1) (ただし、基 (f) 中、N は R<sup>19</sup> が置換する環の炭素原子の 2 個が窒素原子に置換されている) である場合が好ましい。

また、T<sup>1</sup>がカルボニル基またはスルホニル基であって、基Q<sup>3</sup>中のQ<sup>5</sup>が炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、基Q<sup>5</sup>上の置換基は、N-アルキルカルバモイル基またはN, N-ジアルキルカルバモイル基が好ましい。

T<sup>1</sup>が基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-であって、基Q<sup>3</sup>中のQ<sup>5</sup>が炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、Q<sup>4</sup>は前記の 12 種の基のうち、(i)、(j) および (k) である場合が好ましい。

また、T<sup>1</sup>が基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-であって、基Q<sup>3</sup>中のQ<sup>5</sup>が炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、基Q<sup>5</sup>上の置換基は、N-アルキルカルバモイル基またはN, N-ジアルキルカルバモイル基が好ましい。

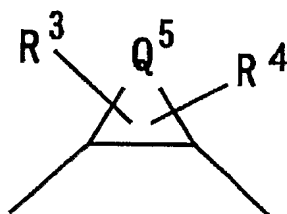
本発明の一般式 (1) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそ



これらのN-オキシドは、基T<sup>1</sup>および基Q<sup>3</sup>との組合せに特徴があり、大別すると次の2通り（(I) および (II)）となる。

(I) T<sup>1</sup>が、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-NH-C(=O)-、基-C(=O)-NH-C(=S)-、基-C(=S)-NHC(=S)-、基-C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-、基-SO<sub>2</sub>-NH-、基-C(=NCN)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-C(=O)-またはチオカルボニル基を示し、

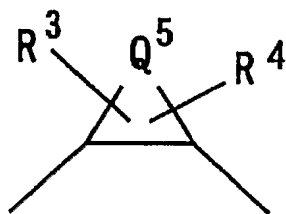
Q<sup>3</sup>が、下記の基



（基中、Q<sup>5</sup>は基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-（基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-、-O-NH-、-NH-NH-、-S-NH-、-SO-NH-または-SO<sub>2</sub>-NH-を示す。）を示す場合。

(II) T<sup>1</sup>が、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-（基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-（基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)-（基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH-（基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)

一、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-(基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-、基-C(=S)-N=N-、基-C(=NOR<sup>c</sup>)-C(=O)-N(R<sup>d</sup>)-(基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリアル基またはアラルキル基を示し、R<sup>d</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=N-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>))-C(=O)-N(R<sup>g</sup>)-(基中、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、R<sup>g</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-NH-C(=O)-、基-C(=O)-NH-C(=S)-、基-C(=S)-NHC(=S)-、基-C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-、基-SO<sub>2</sub>-NH-、基-C(=NCN)-NH-C(=O)-、基-C(=S)-C(=O)-またはチオカルボニル基を示し、Q<sup>3</sup>が、下記の基



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-、-O-NH-、-NH-NH-、-S-NH-、-SO-NH-または-SO<sub>2</sub>-NH-を示す。)を示す。)を示す場合。

上記(I)および(II)においては、以下の(i)および(ii)がそれぞれ好ましいものとして挙げることができる。

(i) 基R<sup>1</sup>および基R<sup>2</sup>が、各々独立して水素原子またはアルキル基であり、基

Q<sup>1</sup>が、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、基Q<sup>2</sup>が、単結合であり、基Q<sup>3</sup>においては、基Q<sup>3</sup>中の、基Q<sup>5</sup>が、基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じ。）であり、基Q<sup>4</sup>が、前記12種の基のうち、(a)～(h)および(1)の9種の基から選ばれるものであり、基T<sup>0</sup>が、カルボニル基またはチオカルボニル基であり、基T<sup>1</sup>が、カルボニル基またはスルホニル基であるもの。

(i i) 一般式(1)において、基R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、各々独立して水素原子またはアルキル基であり、基Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、基Q<sup>2</sup>が、単結合であり、基Q<sup>3</sup>においては、基Q<sup>3</sup>中の、基Q<sup>5</sup>が、炭素数3～6のアルキレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じ。）であり、基Q<sup>4</sup>が、前記12種の基のうち、(i)、(j)および(k)の3種の基から選ばれるものであり、基T<sup>0</sup>が、カルボニル基またはチオカルボニル基であり、基T<sup>1</sup>が、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ であるもの。

本発明の一般式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素

酸塩、燐酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式(1)で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また、一般式(1)中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよい。

本発明化合物としては、後記実施例に示す化合物、化合物の塩など並びに下記の化合物、その塩などが特に好ましい。

- 1) 3-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)[1, 6]ナフチリジン-7-カルボキサミド
- 2) 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-フルオロシンノリン-3-カルボキサミド
- 3) 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4a, 8a-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-ベンゾオキサジアジン-3-カルボキサミド
- 4) N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2

- ー { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボキサミド
- 5) 7-クロロ-N- ( (1 S, 2 R, 4 S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1 H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピン-2-カルボキサミド
- 6) 6-クロロ-N- ( (1 S, 2 R, 4 S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2 (1 H) -シンノリンカルボキサミド
- 7) 6-クロロ-N- ( (1 S, 2 R, 4 S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド
- 8) N- { (1 R, 2 S, 5 S) -2- { [3- (3-クロロフェニル) -2-プロピノイル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 9) N- { (1 R, 2 S, 5 S) -2- [ (4-クロロベンゾイル) アミノ] -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド
- 10) N- { (1 R, 2 S, 5 S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4 H-チアゾロ [4, 5

－d] アゼピン－2－カルボキサミド

1 1) 5－クロロ－N－[(1 S, 2 R, 4 S)－4－[(ジメチルアミノ)カルボニル]－2－({[5－(3－ピロリジニルオキシ)チアゾール－2－イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル)インドール－2－カルボキサミド

1 2) N<sup>1</sup>－(4－クロロフェニル)－N<sup>2</sup>－((1 S, 2 R)－2－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

1 3) N<sup>1</sup>－(5－クロロピリジン－2－イル)－N<sup>2</sup>－((1 S, 2 R)－2－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

1 4) N<sup>1</sup>－(5－クロロピリジン－2－イル)－N<sup>2</sup>－((1 S, 2 R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

1 5) N<sup>1</sup>－(4－クロロフェニル)－N<sup>2</sup>－((1 S, 2 R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

1 6) N<sup>1</sup>－(5－クロロピリジン－2－イル)－N<sup>2</sup>－((1 R, 2 R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド

1 7) N<sup>1</sup>－(4－クロロフェニル)－N<sup>2</sup>－((1 R, 2 R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド

1 8) N<sup>1</sup>－(4－クロロフェニル)－N<sup>2</sup>－((1 R, 2 R)－2－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロヘプチル)エタンジアミド

1 9) N<sup>1</sup>－(5－クロロピリジン－2－イル)－N<sup>2</sup>－((1 R, 2 R)－2－

{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘプチル) エタンジアミド

20) N<sup>1</sup>- (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>- ((1R, 2R) -2-{ [(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘプチル) エタンジアミド

21) N<sup>1</sup>- (4-クロロフェニル) -N<sup>2</sup>- ((1R, 2R) -2-{ [(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘプチル) エタンジアミド

22) N<sup>1</sup>- (5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>- ((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

23) N<sup>1</sup>- (5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>- ((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

24) N<sup>1</sup>- (5-クロロ-4-メチルピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>- ((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

25) N<sup>1</sup>- (4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル) -N<sup>2</sup>- ((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

26) N<sup>1</sup>- (4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) -N<sup>2</sup>- ((1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [(5-メチル-4,

5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

27)  $N^1$ -[4-クロロ-2-(フルオロメチル) フェニル] - $N^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

28)  $N^1$ -[4-クロロ-2-(メトキシメチル) フェニル] - $N^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

29)  $N$ -{(1R, 2S, 5S)-2-({[1-(4-クロロアニリノ) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) -5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

30)  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル) - $N^2$ -((1R, 2R, 4R)-4-(ヒドロキシメチル) -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) エタンジアミド

31)  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル) - $N^2$ -((1R, 2R, 4S)-4-(ヒドロキシメチル) -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) エタンジアミド

32)  $N^1$ -((3R, 4S)-1-アセチル-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-4-イル) - $N^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル) エタンジアミド



3 3)  $N^1$  - (5-クロロピリジン-2-イル) -  $N^2$  - ((3 R, 4 S) - 1 - (メチルスルホニル) - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-4-イル) エタンジアミド

3 4)  $N^1$  - { (1 S, 2 R, 4 S) - 2 - { [(3-クロロベンゾチオフェン-2-イル) カルボニル] アミノ} - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -  $N^2$  - (5-クロロピリジン-2-イル) エタンジアミド

3 5)  $N^1$  - (5-クロロピリジン-2-イル) -  $N^2$  - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボチオイル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

3 6)  $N^1$  - (5-クロロピリジン-2-イル) -  $N^2$  - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボチオイル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

3 7)  $N^1$  - (5-クロロピリジン-2-イル) -  $N^2$  - ((3 R, 4 S) - 1 - (2-メトキシエタンチオイル) - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-4-イル) エタンジアミド

3 8)  $N^1$  - (5-クロロピリジン-2-イル) -  $N^2$  - ((3 R, 4 S) - 1 - (2-メトキシアセチル) - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボチオイル] アミノ} ピペリジン-4-イル) エタンジアミド

3 9)  $N$  - [(3 R, 4 S) - 4 - ({2 - [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキシエタンチオイル} アミノ) - 1 - (2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イル] - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア

ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

40) N-[(3R, 4S)-4-( {2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-チオキソアセチル} アミノ)-1-(2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

41) N<sup>1</sup>-(4-クロロフェニル)-N<sup>2</sup>-( (3R, 4S)-1-(2-メトキシエタンチオイル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-4-イル) エタンジアミド

42) N<sup>1</sup>-(4-クロロフェニル)-N<sup>2</sup>-( (3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボチオイル] アミノ} ピペリジン-4-イル) エタンジアミド

43) N-[(3R, 4S)-4-{ [2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル] アミノ}-1-(2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

44) N-[(3R, 4S)-4-( {2-[(4-クロロフェニル) アミノ]-2-チオキソアセチル} アミノ)-1-(2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

45) N<sup>1</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-(1-アゼチジニルカルボニル)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル)-N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル) エタンジアミド

46) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)

− 2 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − イル) カルボニル] アミノ } − 4 − (1 − ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシル] エタンジアミド

47) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − [ (1 S, 2 R, 4 S) − 2 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − イル) カルボニル] アミノ } − 4 − (1 − ピペリジニルカルボニル) シクロヘキシル] エタンジアミド

48) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − [ (1 S, 2 R, 4 S) − 2 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − イル) カルボニル] アミノ } − 4 − (4 − モルホリニルカルボニル) シクロヘキシル] エタンジアミド

49) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − ( (1 S, 2 R, 4 S) − 4 − [ (メチルアミノ) カルボニル] − 2 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

50) N − { (1 R, 2 S, 5 S) − 2 − ( { 2 − [ (6 − クロロピリダジン − 3 − イル) アミノ] − 2 − オキソエタンチオイル } アミノ) − 5 − [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } − 5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − カルボキサミド

51) N<sup>1</sup> − (4 − ブロモフェニル) − N<sup>2</sup> − ( (3 R, 4 S) − 1 − (2 − メトキシアセチル) − 3 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − C] ピリジン − 2 − イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン − 4 − イル) エタンジアミド

52) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − ( (3 R, 4 S) − 1 − (2 − メトキシアセチル) − 3 − { [ 4 − (ピリジン − 4 − イル) ベンゾイル] アミノ } ピペリジン − 4 − イル) エタンジアミド

- 5 3)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - [ (3 R, 4 S) - 1 - (2 - メトキシアセチル) - 3 - ( { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] カルボニル } アミノ) ピペリジン - 4 - イル] エタンジアミド
- 5 4)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - [ (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ( { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド
- 5 5) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソエタン (メトキシ) イミドイル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 5 6) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - (メトキシイミノ) アセチル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド
- 5 7)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (4, 4, 5 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド
- 5 8)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (4, 4 - エチレン - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド
- 5 9) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { [ (E) - 2 - (4 - クロロフェニル) エテニル] スルホニル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5,

4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

60) N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [ (4-クロロベンジル) スルホニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

61) N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - [ (2 - { [ (4-クロロフェニル) スルホニル] アミノ } アセチル) アミノ ] - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

62) N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピミリジン-2-イル) アミノ ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

63) N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピラジン-2-イル) アミノ ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

64) N- [ (1 R, 2 S, 5 S) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ( { 2 - [ (5-フルオロ-2-チエニル) アミノ ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ ) シクロヘキシル ] - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

65) N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [ 2 - (3-アミノ-4-クロロアニリノ) - 2-オキソエタンチオイル ] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

66) N<sup>1</sup>- (4-クロロチアゾール-2-イル) - N<sup>2</sup>- ( (1 S, 2 R, 4 S

) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

67) N<sup>1</sup> - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} シクロヘキシル) - N<sup>2</sup> - (3-フルオロフェニル) エタン

ジアミド

68) N<sup>1</sup> - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} シクロヘキシル) - N<sup>2</sup> - フェニルエタンジアミド

69) N<sup>1</sup> - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ} シクロヘキシル) - N<sup>2</sup> - (ピリジン-2-イル) エタンジ

アミド

70) N<sup>1</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) - N<sup>2</sup> - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(5, 6, 6-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

71) N<sup>1</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) - N<sup>2</sup> - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - { [(4, 4, 5, 6, 6-ペンタメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

72) N<sup>1</sup> - (5-クロロピリジン-2-イル) - N<sup>2</sup> - ((1S, 2R, 4S)

－4－ [(ジメチルアミノ) カルボニル] －2－ { [(2-メチル-2, 3-ジ  
ヒドロチアゾロ [

5, 4-d] イソオキサゾール-5-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシ  
ル) エタンジアミド

7 3) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>-( (1 S, 2 R, 4 S)  
－4－ [(ジメチルアミノ) カルボニル] －2－ { [(2-メチル-2, 3-ジ  
ヒドロチアゾロ [4, 5-d] イソオキサゾール-5-イル) カルボニル] アミ  
ノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

7 4) N<sup>1</sup>-(5-クロロ-2-フリル) -N<sup>2</sup>-( (1 S, 2 R, 4 S) -4-  
[(ジメチルアミノ) カルボニル] －2－ { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-  
テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ  
} シクロヘキシル) エタンジアミド

7 5) N<sup>1</sup>-(5-クロロオキサゾール-2-イル) -N<sup>2</sup>-( (1 S, 2 R, 4  
S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] －2－ { [(5-メチル-4, 5,  
6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル  
] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

7 6) N<sup>1</sup>-(5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル) -N<sup>2</sup>-( (1 S,  
2 R, 4 S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] －2－ { [(5-メチル  
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)  
カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

7 7) N- { (1 R, 2 S, 5 S) -2- { [2-(4-クロロアニリノ) -1  
-エトキシイミノ-2-オキソエチル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カ  
ルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチア  
ゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

7 8) N- { (1 R, 2 S, 5 S) -2- { [2-(4-クロロアニリノ) -1  
-フェノキシイミノ-2-オキソエチル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ)

カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

79) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [1 - ベンジルオキシイミノ - 2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

80) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { 2 - (4 - クロロアニリノ) - 1 - ヒドラゾノ - 2 - オキソエチル } アミノ ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

81) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { 2 - (4 - クロロアニリノ) - 1 - (2 - メチルヒドラゾノ) - 2 - オキソエチル } アミノ ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

82) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { 2 - [ (5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ ] - 1 - (2, 2 - ジメチルヒドラゾノ) - 2 - オキソエチル } アミノ ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

83) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 1 - メチルイミノ - 2 - オキソエチル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

84) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [1 - (2 - アセチルヒドラゾノ) - 2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソエチル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テト



ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

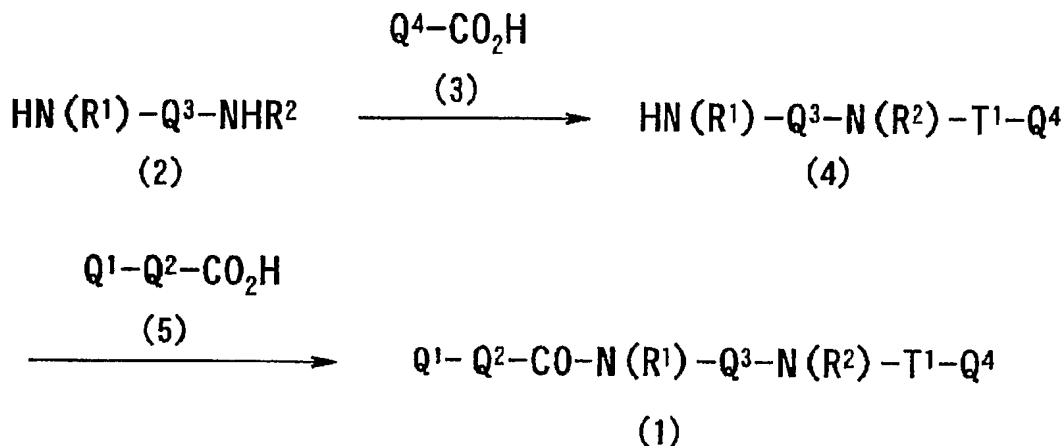
85) N- { (1R, 2S, 5S) -2- ( {2- (4-クロロアニリノ) -1  
[ (2-エタンチオイルヒドラゾノ) -2-オキソエチル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

86) N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (E) -3- (5-クロロピリジン-2-イル) -2-プロペノイル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

以下に、本発明のジアミン誘導体 (1) の製造方法について説明する。

[製造方法1]

一般式 (1) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>はカルボニル基を示す。]

カルボン酸 (3) を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、ジアミン (2) と反応させることにより化合物 (4) を製造し、得られた化合物 (4) にカルボン酸 (5) を同様な条件で反応させることにより、本発明

の化合物（１）を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等のクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸（３）と反応させれば製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸（３）を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばp-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸（３）をN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸（３）とペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（３）と1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸（３）とシアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（３）とトリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの反応（向山法）などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸（３）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをジアミン（２）と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で-78℃～150℃で反応させることにより化合物（４）を製造することができる。得られた化合物（４）にカルボン酸（５）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物（１）を製造することができる。化合物（４）とカルボン酸（５）との反応における試薬や反応条件は、ジアミン（２）とカルボン酸（３）との反応における試薬や反応条件と同様である。

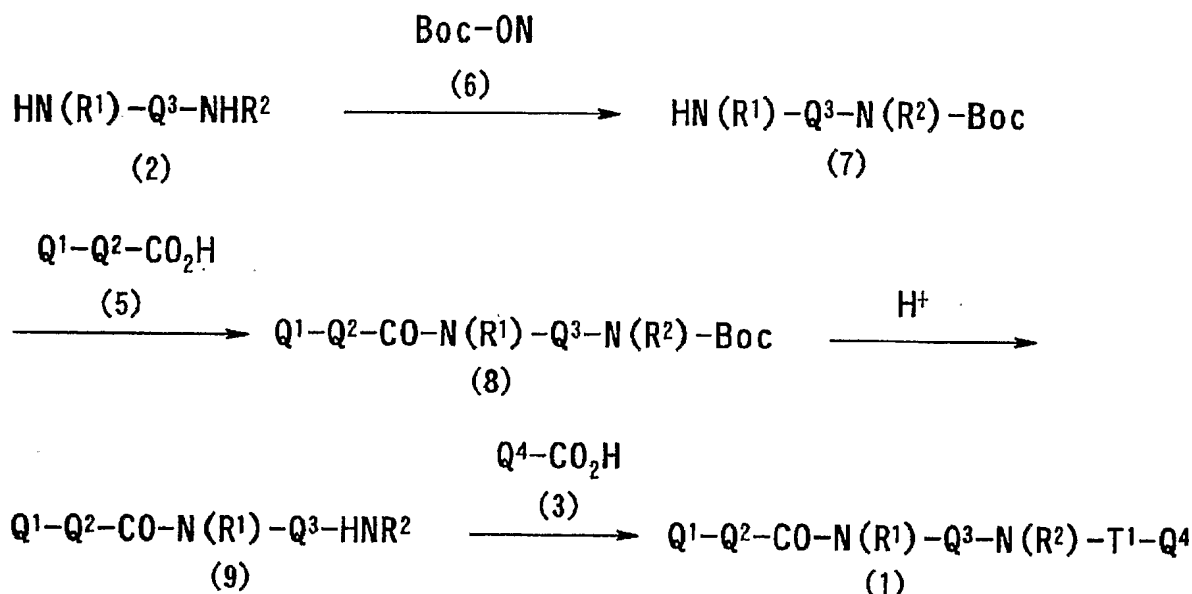
上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくは

はアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2，6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

#### [製造方法2]

本発明の化合物（1）は、下記の方法でも製造することができる。



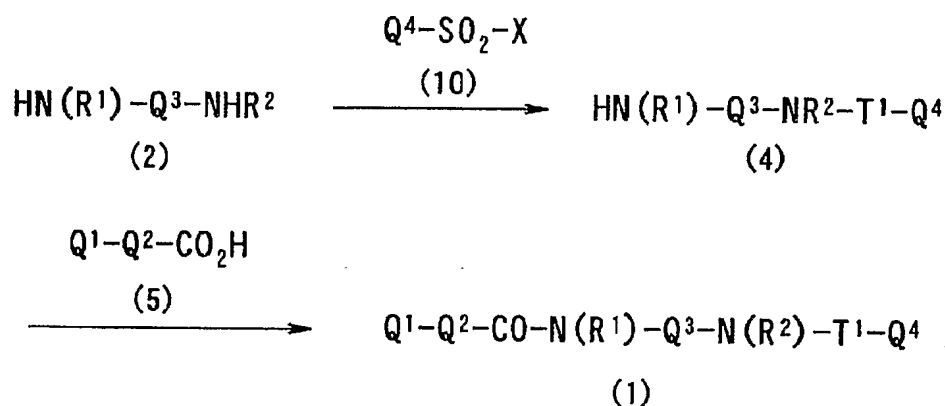
[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、Boc-ONは2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを示す。]

上記のように、ジアミン(2)をBoc-ON(6)で処理し、2つのアミノ基の一方をtert-ブトキシカルボニル基で保護した化合物(7)を製造し、得られた(7)にカルボン酸(5)を反応させて化合物(8)を製造し、続いて酸で処理して化合物(9)とした後、カルボン酸(3)と反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(7)は、ジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン存在下に $-10^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより製造することができる。化合物(7)とカルボン酸(5)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを製造方法1で述べた試薬や反応条件で反応させることにより化合物(8)を製造することができる。得られた化合物(8)を $-20^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ でトリフルオロ酢酸等により処理してアミン(9)を製造することができる。得られたアミン(9)とカルボン酸(3)との反応では、製造方法1で述べた試薬や条件と同様なものを用いればよい。

ところで、化合物（７）の *tert*-ブトキシカルボニル基は、他のアミノ基の保護基に代えることも可能である。その場合には、試薬（６）も他の試薬に代えて、それに応じた反応条件等を用いる必要がある。他のアミノ基の保護基としては、アセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（またはオルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または 2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基を挙げることができる。これらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

〔製造方法 3〕

本発明の化合物（１）は、ジアミン（２）をスルホン酸ハロゲン化物（１０）と反応させた後、カルボン酸（５）と縮合させることにより製造することができる。



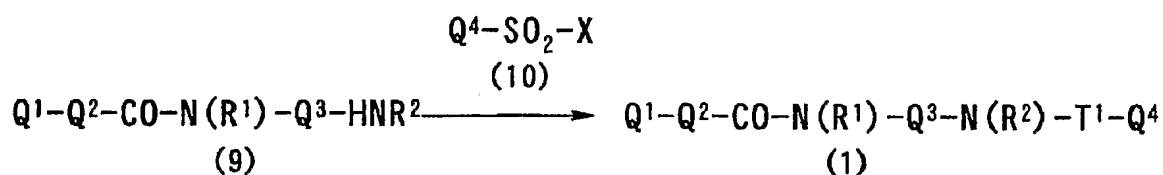
〔式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はスルホニル基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す。〕

ジアミン（２）とスルホン酸ハロゲン化物（１０）を不活性溶媒中トリエチル

アミン等の塩基存在下に $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。得られた(4)を製造方法1で述べた試薬や条件を使用してカルボン酸(5)と縮合させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。なお、スルホン酸ハロゲン化物(10)は、適当な塩基存在下に公知の方法(WO96/10022、WO00/09480)またはそれに準ずる方法により合成することができる。

[製造方法4]

本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。

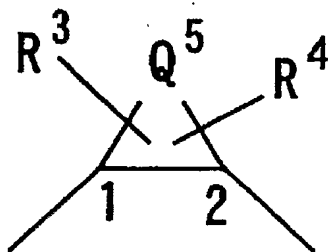


[式中、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 、 $\text{Q}^4$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ およびXは前記と同じものを示し、 $\text{T}^1$ はスルホニル基を示す。]

すなわち、アミン(9)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で不活性溶媒中で塩基存在下に反応させることにより化合物(1)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

[製造方法5]

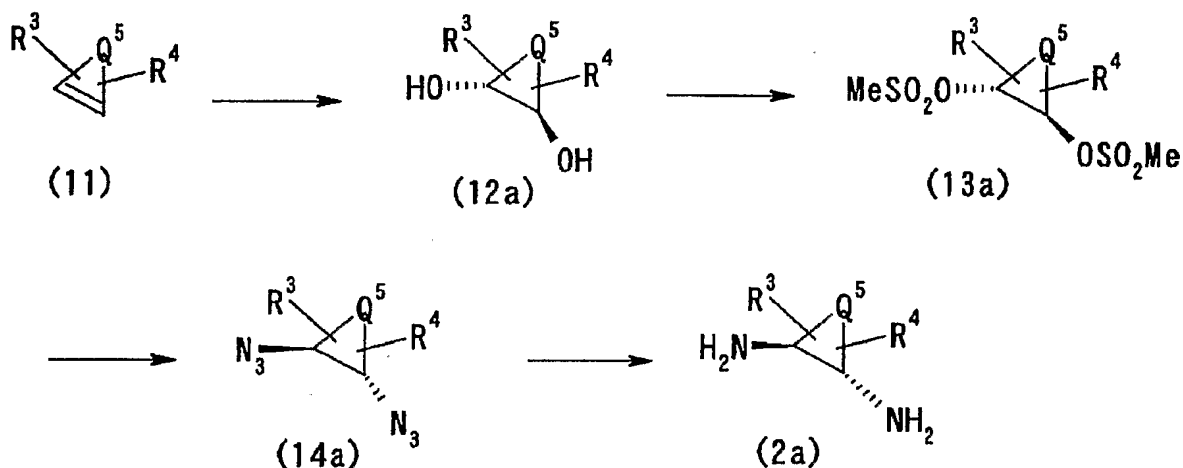
本発明の化合物(1)には、 $\text{Q}^3$ の部分が下記の基である場合、



[基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Q^5$ は前記と同じものを示し、1および2の数字は位置を示す。]

1位と2位との関係が、トランス型とシス型の幾何異性体が存在する。以下に、そのようなシス型およびトランス型の化合物(1)の製造法について説明する。

#### <トランス体の製造法>

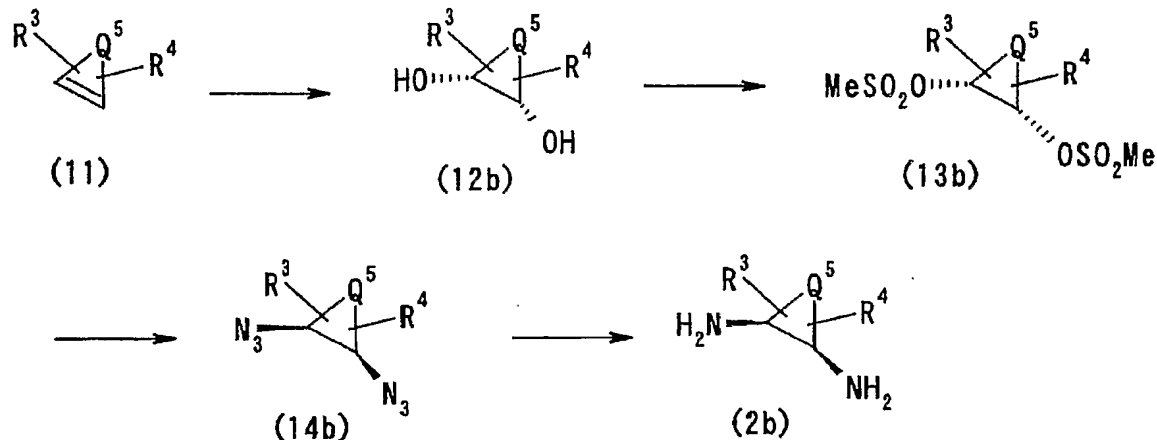


[式中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示す。]

環状アルケン(11)からトランスジオール(12a)の製造例としては、例えばシクロヘキセンからトランスシクロヘキサンジオールへの変換(Organic Synthesis, 1955年, III巻, 217頁)などが知られている。また、トランスジオール(12a)からトランスジアミン(2a)の製造例として、トランスシクロペンタンジオールからトランスシクロペンタンジアミンへの変換(WO 98/30574)などが報告されている。これらの報告に準じて、環状アルケン(11)からトランスジアミン(2a)を製造することができる。

上記の方法で製造したトランスジアミン(2a)は、上述の製造方法1~4の方法で、トランス型の化合物(1)に導くことができる。

#### <シス体の製造法>



[式中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示す。]

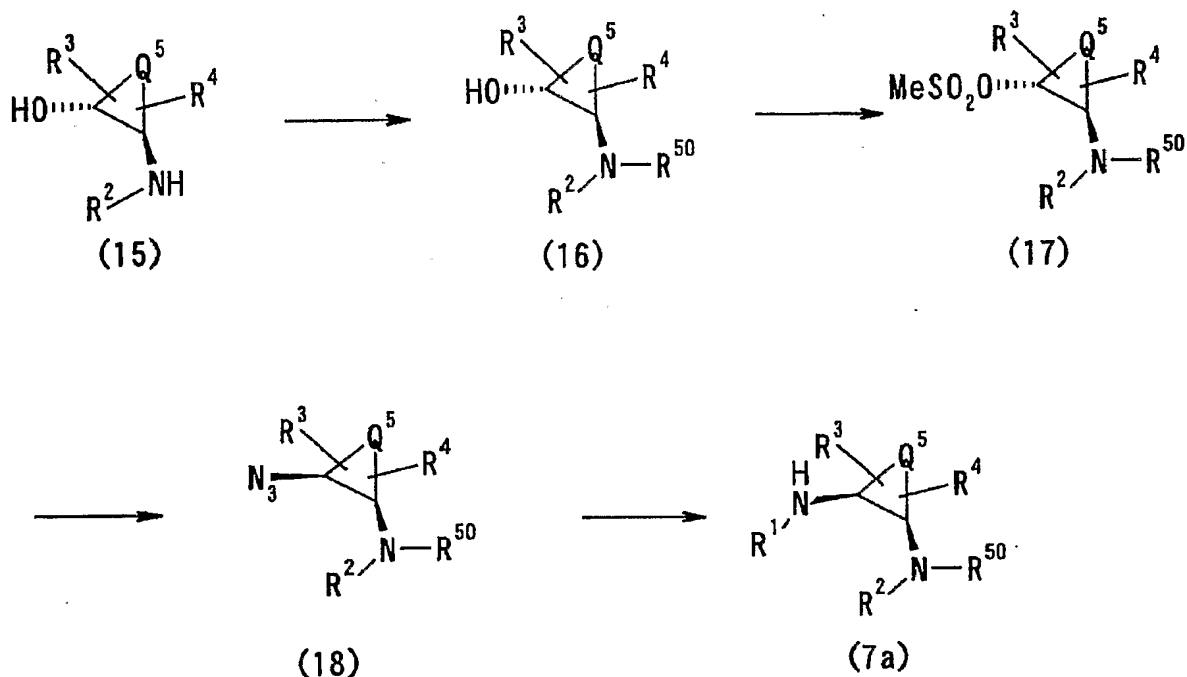
環状アルケン (11) からシス-ジオール (12b) の製造例としては、シクロヘキセンからシス-シクロヘキサンジオールへの変換 (J. Org. Chem., 1998年, 63巻, 6094頁) などが知られている。また、シス-ジオール (12b) からシス-ジアミン (2b) の製造例として、シス-シクロペンタンジオールからシス-シクロペンタンジアミンへの変換 (WO 98/30574) などが報告されている。これらの報告に準じて、シス-ジアミン (2b) を製造することができる。

上記の方法で製造したシス-ジアミン (2b) は、上述の製造方法1～4の方法で、シス型の化合物 (1) に導くことができる。

#### [製造方法6]

上述のように、本発明の化合物 (1) には、 $Q^3$ の部分でトランス型とシス型である場合があり幾何異性体が存在するが、さらにそれぞれに光学異性体が存在し得る。以下に、光学活性体の製造法について説明する。





[式中、Q<sup>5</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は前記と同じものを示し、R<sup>50</sup>はアミノ基の保護基を示す。]

光学活性体の1, 2-トランス型のアミノアルコール誘導体(15)の製法に関しては、例えばシクロペンテンオキシドから光学活性体の1, 2-トランス-2-アミノシクロペンタノールの製法あるいはシクロヘキセンオキシドから光学活性体の1, 2-トランス-2-アミノシクロヘキサノールの製法が知られている(Tetrahedron: Asymmetry, 1996年, 7巻, 843頁; J. Org. Chem., 1985年, 50巻, 4154頁; J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 38頁)。このような既知の方法、あるいはその方法を応用することにより製造される光学活性体のアミノアルコール誘導体(15)のアミノ基を適当な保護試薬と反応させて化合物(16)を製造することができる。化合物(16)中のR<sup>50</sup>に相当する保護基としては、通常のアシル型保護基のなかでもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベ

ンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基が好ましい。例えば、*tert*-ブトキシカルボニル基で保護する場合には、アミノアルコール誘導体(15)を不活性溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、*tert*-ブチルジカルボネートと反応させることで化合物(16)を製造することができる。不活性溶媒は、製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

化合物(16)を不活性溶媒中、塩基存在下に $-78^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ でメタンスルホニルクロリドと反応させることにより化合物(17)を製造することができる。不活性溶媒は、製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。塩基としては、ピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などが好ましい。

化合物(17)を適当な溶媒中、 $-10^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ でアジ化ナトリウムと反応させることで化合物(18)を製造することができる。溶媒としては、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素、アセトン、ジメチルスルホキシドやそれらの溶媒と水の混合溶媒などが適当である。

アジド誘導体(18)を化合物(7a)に変換する方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛などの還元剤を用いる反応、塩化ニッケルまたは塩化コバルトの存在下に亜鉛を用いる反応、トリ

フェニルホスフィンを用いる反応など多数の方法があり、化合物の性質に応じて適した反応条件を選択すればよい。例えば、アジド誘導体（18）を適当な溶媒中、1～20%のパラジウム炭素を触媒として-10℃～70℃の温度で水素添加して化合物（7a）を製造することができる。水素圧は大気圧以上に上げることも可能である。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、酢酸、塩酸、水またはそれらの混合溶媒などが適当である。

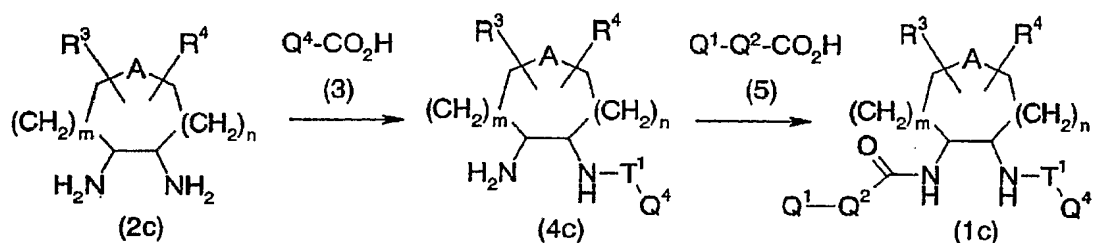
上記の方法で製造した光学活性のアミン（7a）は、上述の製造方法2に従って光学活性の化合物（1）に導くことができる。また、光学活性のアミン（7a）から得られた光学活性体（1）の対掌体（1）についても同様の方法で製造することができる。

さらに、光学活性の化合物（1）はラセミ体（1）を光学活性担体からなるカラムで分離して製造する方法もある。また、ラセミ体（1）を製造する中間体（2）、（4）、（7）、（8）または（9）を光学活性担体からなるカラムで分離して、光学活性の（2）、（4）、（7）、（8）または（9）を単離し、続いて製造方法1～4に従って光学活性の化合物（1）を製造することも可能である。光学活性の（1）、（2）、（4）、（7）、（8）または（9）を単離する方法としては、光学活性のカルボン酸との塩を分別結晶化する方法、あるいは逆に光学活性の塩基との塩を分別結晶化する方法も可能である。

#### [製造方法7]

以下に、本発明の化合物（1）のうち、Q<sup>3</sup>中にヘテロ原子を含む化合物（1c）の製造方法について詳述する。

一般式（1c）で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示す。]

カルボン酸（３）を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルなどに誘導し、化合物（２ｃ）と反応させることにより化合物（４ｃ）を製造し、得られた化合物（４ｃ）にカルボン酸（５）を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物（１ｃ）を製造することができる。

上記各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸（３）と反応させれば製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸（３）を塩化チオニル、オキザリルクロリドなどの酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えば

-ニトロフェノールなどのフェノール類、*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいは*N*-ヒドロキシコハク酸イミドなどとカルボン酸（３）を、*N*、*N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド（*DCC*）あるいは１-エチル-３-（３-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸（３）とペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（３）と１-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファイトとの反応、シアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（３）とトリフェニルホスフィンおよび２，２'-ジピリジルジスルフィドとの反応（向山法）などによっ

ても製造することができる。そのようにして得たカルボン酸（３）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを化合物（２ c）と適当な塩基存在下に、不活性の溶媒中冷却下～加熱下で反応させることにより化合物（４ c）を製造することができる。得られた化合物（４ c）にカルボン酸（５）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様の条件で反応させることにより本発明化合物（１ c）を製造することができる。化合物（４ c）とカルボン酸（５）との反応における試薬や反応条件は、化合物（２ c）とカルボン酸（３）との反応における試薬や反応条件と同様である。

上記各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、*n*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどのジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドなどのビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、２，６-ルチジン、４-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデケー７-エン（DBU）のような有機塩基などが挙げられる。

本反応に用いられる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、１，４-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、アセトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

また、上記の製造工程において、適宜保護基の着脱や官能基の変換の操作を加

えることにより、本発明の化合物（1 c）を製造することができる。

アミノ基の保護基としては、有機化合物の合成、中でもペプチド合成においてアミノ基の保護基として通常用いられる保護基を使用すればよく、具体的には *tert*-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（またはオルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ホルミル基、アセチル基等のアルカノイル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基等を挙げることができる。

水酸基の保護基としては、有機化合物の合成に通常用いられる水酸基の保護基を使用すればよく、具体的にはメトキシメチル基等のアルコキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、アセチル基等のアルカノイル基、ベンゾイル基等のアロイル基、*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ基等を挙げることができる。カルボキシ基は、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基またはベンジル基等のアリールメチル基とのエステルとして保護することができる。上記の保護基の着脱は、常法に従って行えばよい。

本発明の化合物（1 c）中の化合物は、その化合物の官能基を変換することにより、各種の誘導体に導くことができる。例えば、Aが無置換の窒素原子である化合物は、通常の有機化学的手法で混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルなどを用いてアシル化することによりアミド化合物を、スルホン酸ハロゲン化物などと反応させることによりスルホンアミド化合物を、アルキルハライド反応させることによりN-アルキル化合物を、アリールハライドなどを反応させることによりN-アリール化合物を、イソシアネートを反応させる方法などでカ

ルバメート化合物を製造することができる。なお、Aが無置換の窒素原子である化合物は、例えばAをtert-ブトキシカルボニル基で保護したジアミン(2c)から製造方法7に従って製造した化合物(1c)を酸処理することにより製造することができる。

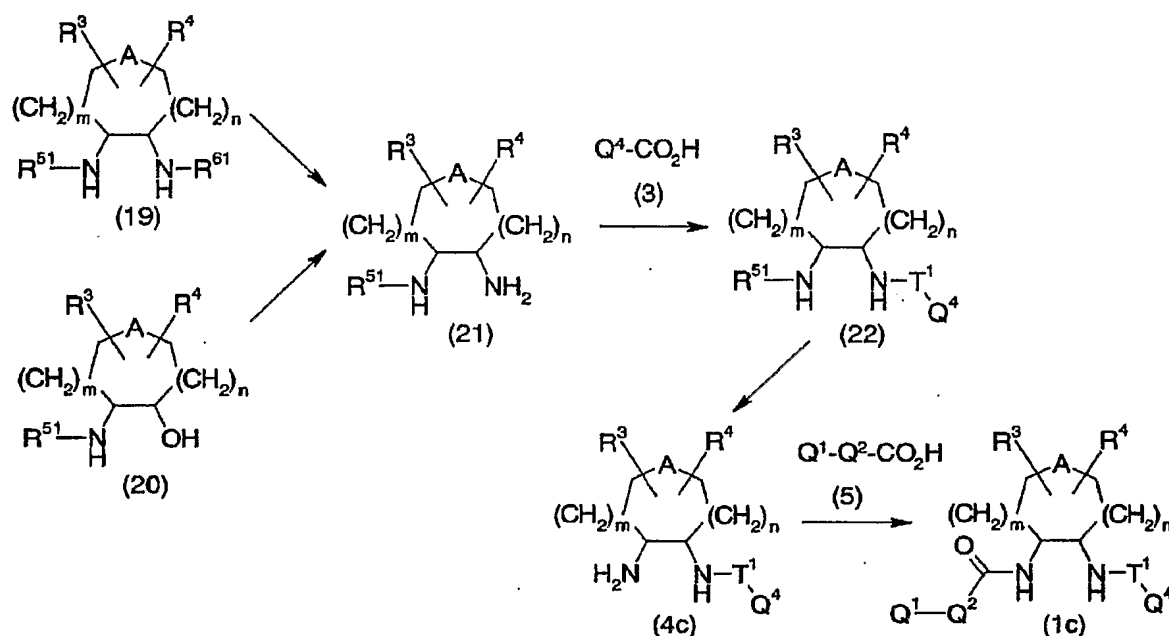
このようにして製造された本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶などにより単離、精製することができる。また、本発明化合物の塩には、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。

また、本発明化合物は不斉炭素を有するため光学異性体が存在する。それらの光学活性体は、光学活性なジアミン(2c)から製造する方法の他に、ラセミ体を光学活性なアミンまたは酸と塩を形成させて分別結晶化する方法や光学活性な担体を用いたカラムクロマトグラフィーなどで分離する方法により、製造することができる。

さらに、化合物(2c)とカルボン酸(3)との反応において、カルボン酸(3)をスルホン酸ハロゲン化物(10)に代えることにより、T'がスルホニル基である化合物(1c)を製造することができる。

#### [製造方法8]

本発明の化合物(1c)は、下記の方法でも製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

化合物(21)は、化合物(2c)のアミノ基を保護して得られる化合物(19)の保護基 $R^{61}$ を除去することにより製造することができる。ここで、 $R^{51}$ および $R^{61}$ として例示されるアミノ基の保護基としては、通常、アミノ基の保護に用いられる基であれば特に制限はなく、代表的なものとして製造方法7で記載したアミノ基の保護基を挙げることができるが、この場合には $R^{51}$ と $R^{61}$ が異なる方法または条件で除去できる保護基である必要がある。例えば、 $R^{51}$ がtert-ブトキシカルボニル基であり、 $R^{61}$ がベンジルオキシカルボニル基である組み合わせなどを代表的なものとして挙げることができる。それらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質などに応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の除去に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

また、化合物(21)はアミノアルコール体(20)の水酸基をアミノ基に変換することによっても製造することができる。アミノアルコール体(20)の製造例としては、例えばメチオニンから3-ヒドロキシー-4-アミノチオピラン



1, 1-ジオキシドへの変換 (Tetrahedron Lett., 37 巻, 7457 頁, 1996 年) などが知られている。

アミノアルコール体 (20) の水酸基をアミノ基に変換する方法としては、アミノアルコール体 (20) を塩化メタンスルホニル、塩化 p-トルエンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸などと反応させた後に、アンモニア、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2, 4-ジメトキシベンジルアミンなどの 1 級アリールアルキルアミン類、ジベンジルアミンなどの 2 級アリールアルキルアミン類、N-ベンジルヒドロキシルアミン、N, O-ジベンジルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類などと反応させ、必要ならばベンジル基等を除去してジアミン (21) を製造する方法を挙げることができる。また、アミノアルコール体 (20) をトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸エチルで処理する反応 (向山法) などによって、フタルイミドまたはスクシンイミドと反応させた後、ヒドラジンあるいはN-メチルヒドラジンなどで処理することにより、ジアミン (21) へ導くことができる。さらには、式中の A が  $\text{SO}_2$  であり、 $n=0$  である場合には、アミノアルコール体 (20) を塩化メタンスルホニル、塩化 p-トルエンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸などと反応させた後に、適当な塩基で処理するか、あるいはアミノアルコール体 (20) を直接トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸エチルで処理することにより生成する  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和の環状スルホンにアンモニア、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2, 4-ジメトキシベンジルアミンなどの 1 級アリールアルキルアミン類、ジベンジルアミンなどの 2 級アリールアルキルアミン類、N-ベンジルヒドロキシルアミン、N, O-ジベンジルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類などを付加させて、必要ならばベンジル基等を除去することによりジアミン (21) を製造することができる。

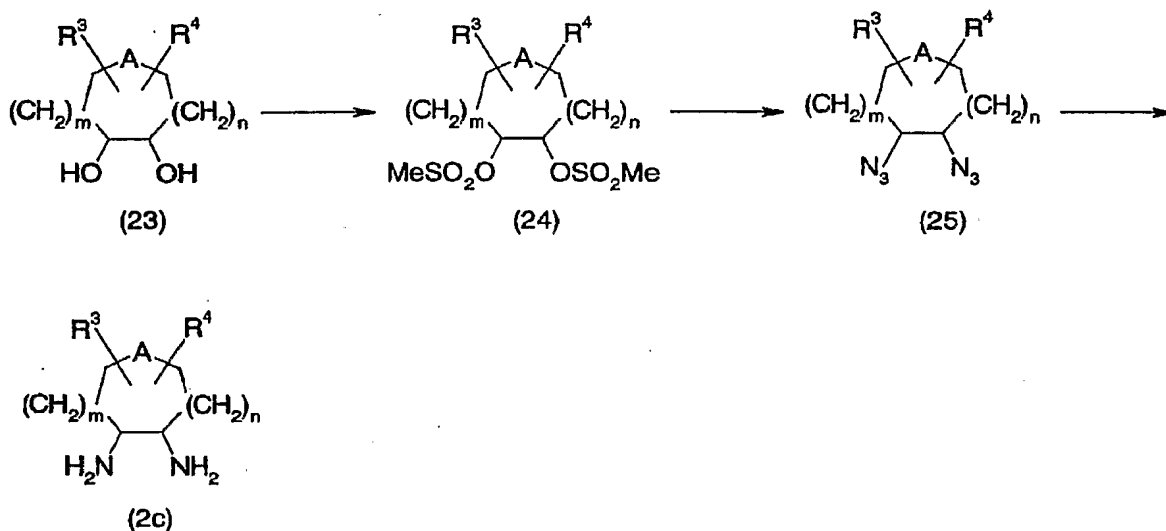
得られたジアミン化合物 (21) にカルボン酸 (3) を反応させ化合物 (22) を製造し、続いて保護基  $\text{R}^{51}$  を除去して化合物 (4c) を得た後、カルボン酸

(5) と反応させることにより本発明の化合物 (1 c) を製造することができる。  
化合物 (2 1) とカルボン酸 (3) との反応および化合物 (4 c) とカルボン酸 (5) との反応では、製造方法 7 で述べた試薬や反応条件と同様なものを用いればよい。

同様に、化合物 (2 1) とカルボン酸 (3) との反応において、カルボン酸 (3) をスルホン酸ハロゲン化物 (1 0) に代えることにより、T' がスルホニル基である化合物 (1 c) を製造することができる。

#### [製造方法 9]

製造方法 7 に記載の製造中間体 (2 c) の代表的な製造法を説明する。



(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、A、mおよびnは前記と同じものを示す。)

ジオール体 (2 3) の製造例としては、例えば 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから 1-ベンジルオキシカルボニル-3, 4-cis-ジヒドロキシピロリジンへの変換 (特開平 7-138264)、L-酒石酸から (R, R)-テトラヒドロフランジオールまたは (R, R)-N-ベンジルピロリジンジオールへの変換 (Tetrahedron: Asymmetry, 8 巻, 1861 頁, 1997 年) などが知られている。このような既知の方法、あるいはその方法を応用し、必要に応じて保護基の除去や官能基変換を行うことにより、ジオール体

(23) を製造することができる。

ジオール体 (23) を、不活性な溶媒中、塩基存在下に冷却下～室温下で塩化メタンスルホニルと反応させることにより、化合物 (24) を製造することができる。不活性な溶媒は、製造方法 7 で述べたものの中から適宜選択して使用すればよく、特にジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が好ましい。塩基としては、ピリジン、2, 6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデケー 7-エン (DBU) のような有機塩基などが好ましい。

化合物 (24) を適当な溶媒中、冷却下～加熱下でアジ化ナトリウムと反応させることでアジド体 (25) を製造することができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトンなどが適当である。また、上記の常用の溶媒は水との混合物としてもよい。

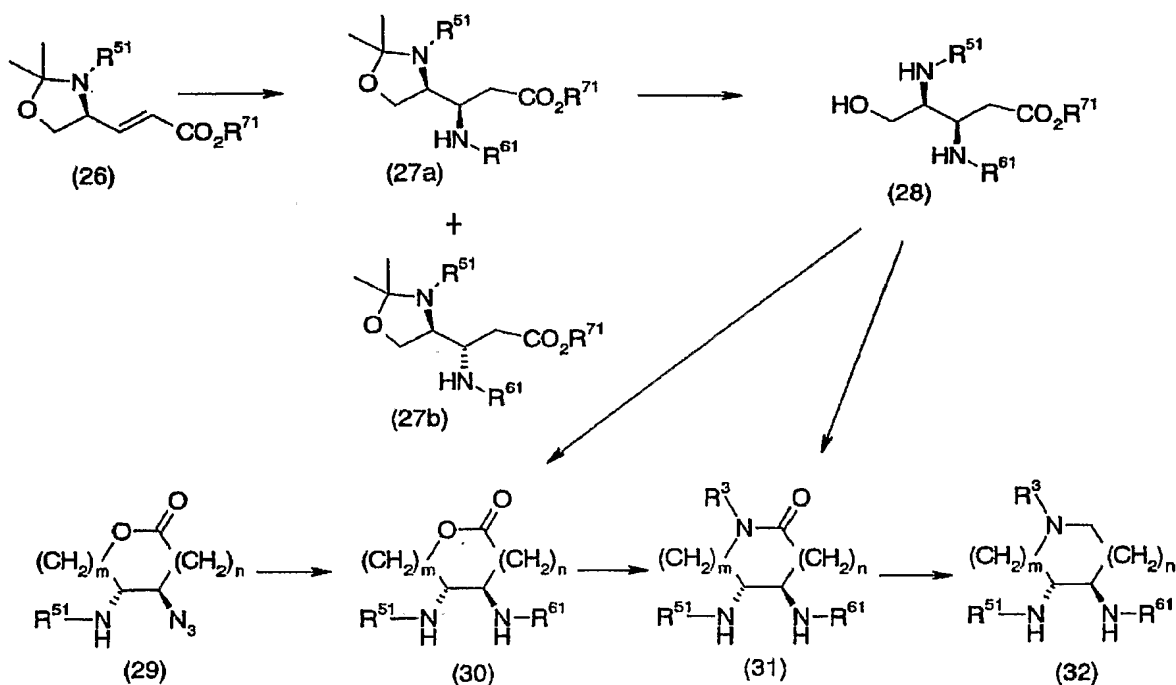
アジド体 (25) を化合物 (2c) に変換する方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒、あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いる反応、塩化ニッケルまたは塩化コバルトの存在下に亜鉛を用いる反応、トリフェニルホスフィンを用いる反応など多数の方法があり、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。水素圧は大気圧以上に上げることも可能である。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メ

チルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、酢酸、塩酸、水、またはそれらの混合溶媒などが適当である。上記の方法で製造したジアミン体(2c)は、上述の製造方法7に従って本発明化合物(1c)に導くことができる。

ジオール体(23)がtrans-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフランまたはtrans-1-置換-3,4-ジヒドロキシピロリジン等である場合には、光学活性体が存在する。これらの光学活性なジオール体(23)は、光学活性なジアミン体(2c)に導くことができ、さらに製造方法7に従って光学活性な本発明の化合物(1c)に導くことができる。

#### [製造方法10]

製造方法8に記載の化合物(19)に含まれる光学活性な化合物(30)、(31)および(32)について代表的な製造法を説明する。なお、下記の製造経路に示す不斉炭素の配位は、1例として示したものである。



[式中、m、n、R<sup>3</sup>、R<sup>51</sup>およびR<sup>61</sup>は前記と同じものを示し、R<sup>71</sup>はカルボキ

シ基の保護基を示す。]

光学活性な  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (26) は、文献 (J. Org. Chem., 61 巻, 581 頁, 1996 年; J. Org. Chem., 57 巻, 6279 頁, 1992 年など) 記載の方法、もしくはその方法を応用し、製造することができる。光学活性な  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (26) とアミンを適当な溶媒中、冷却下～加熱下で作用させることによりジアステレオマー (27a) と (27b) を製造することができる。アミンは、上述の製造方法 8 で述べたものの中から適宜選択して使用すればよい。溶媒としては、基質、生成物、または試薬などと反応しない有機溶媒、特にメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が望ましい。また、文献 (J. Org. Chem., 63 巻, 7263 頁, 1998 年) 記載の方法を応用し、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (26) とリチウム N-ベンジル (トリメチルシリル) アミドなどの有機金属塩基などを反応させても、ジアステレオマー (27a) と (27b) を製造することができる。このジアステレオマーを分離することにより、例えば、(27a) を次の反応に使用することができる。

化合物 (27a) を適当な溶媒中、冷却下～加熱下で酸処理すれば、化合物 (28) が製造される。用いる酸としては、塩酸、硫酸、三フッ化ホウ素などのルイス酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられ、反応に用いる溶媒としては、水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが用いられる。上記の溶媒は水との混合物としてもよい。また、本反応中においてアミノ基の保護基  $R^6$  が切断される場合がある。その場合には、必要に応じて適当なアミノ基の保護試薬と反応させる必要がある。

化合物 (28) を溶媒中、冷却下～加熱下に酸処理することにより、光学活性化合物 (30) を製造することができる。用いる酸としては、前記の酸の中から適宜選択して使用すればよく、特に三フッ化ホウ素などのルイス酸、p-トルエ

ンスルホン酸などが好ましい。反応に用いる溶媒としては、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒が用いられる。また、化合物(30)は、アジド体(29)からも製造することができる。光学活性なアジド体(29)の製造例としては、例えばL-アスパラギン酸から(R, R)-(3S, 4S)-3-アミノ-4-アジド-5-オキソテトラヒドロフランへの変換(Can. J. Chem., 71巻, 1407頁, 1993年)などが知られている。このような既知の方法、あるいはその方法を応用し、必要に応じて保護基の除去や官能基変換を行うことにより、光学活性なアジド体(29)を製造することができる。アジド体(29)のアジドを還元してアミノ基とした後、適当なアミノ基の保護試薬と反応させ、化合物(30)を製造することができる。アジドの還元では製造方法9のアジド体(25)を化合物(2c)に変換する方法で述べた試薬や反応条件と同様なものを用いればよい。

化合物(31)は、化合物(28)の水酸基部分をアミノ基に変換した後に、塩基で処理することにより製造することができる。化合物(28)の水酸基をアミノ基へ変換する方法としては、例えば上記製造法8に従って行うことができる。または、アルコール体(28)を酸化剤で処理し、次いで得られたアルデヒド体を還元的にアミノ化することにより、化合物(31)を製造することもできる。上記反応で用いる酸化剤としては、具体的にはピリジニウムクロクロム酸塩(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、三酸化硫黄ピリジン錯塩などが好ましい。アミンとしては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミンなどの1級アルキルアミン類、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2, 4-ジメトキシベンジルアミンなどの1級アリールアルキルアミン類などが挙げられる。還元方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒、あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いる反応などが

あり、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。また、上記工程に用いられる塩基は、製造方法7で述べた塩基の中から適宜選択して使用すればよい。また、化合物(31)は、上記化合物(30)とアミンを用いて、文献(Tetrahedron Lett., 41巻, 1141頁, 2000年; Heterocycles, 53巻, 173頁, 2000年)記載の方法またはその方法を応用することによって製造することができる。用いるアミンとしては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミンなどの1級アルキルアミン類、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、などの1級アリールアルキルアミン類、アニリンなどが挙げられる。

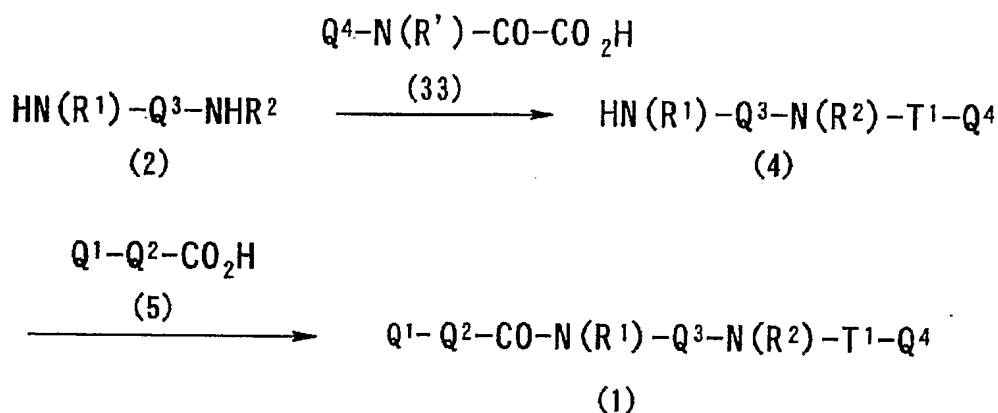
上記化合物(31)を、溶媒中冷却下～加熱下で還元剤を用いて処理することにより化合物(32)を製造することができる。還元剤としては、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・メチルスルフィド錯体、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤が挙げられるが、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。溶媒としては、基質、生成物、または試薬などと反応しない有機溶媒、特にテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が望ましい。

上記の方法で製造した化合物(30)、(31)および(32)は、上述の製造方法8に従って本発明化合物の光学活性体(1c)に導くことができる。

上記の製造工程は、光学活性体のうちの1つについて例示したが、立体配位の異なる光学活性体についても、立体配位の異なる出発物質を使用すれば、同様な工程で製造することができる。

#### [製造方法11]

T<sup>1</sup>が-CO-CO-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。



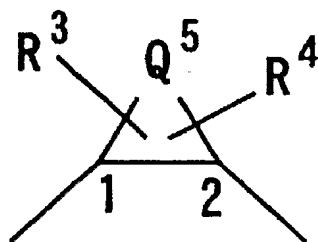
[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R'$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N(R}^1\text{)}-$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。  
]

すなわち、カルボン酸（33）を酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、ジアミン（2）と反応させることにより化合物（4）を製造し、得られた化合物（4）にカルボン酸（5）を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物（1）を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の酸ハロゲン化物は、カルボン酸（33）を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えばp-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸（33）をN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸（33）とペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（33）と1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸（33）とシアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（33）とトリフェニルホスフィンおよび2,2'-ジピリジルジス



ルフィドとの反応（向山法）などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸（3 3）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをジアミン（2）と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で $-78^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより化合物（4）を製造することができる。得られた化合物（4）にカルボン酸（5）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物（1）を製造することができる。化合物（4）とカルボン酸（5）との反応における試薬や反応条件は、ジアミン（2）とカルボン酸（3 3）との反応における試薬や反応条件と同様である。上記の各工程に用いる塩基や溶媒としては、製造方法 1 において記載したものの中から適宜選択すればよい。

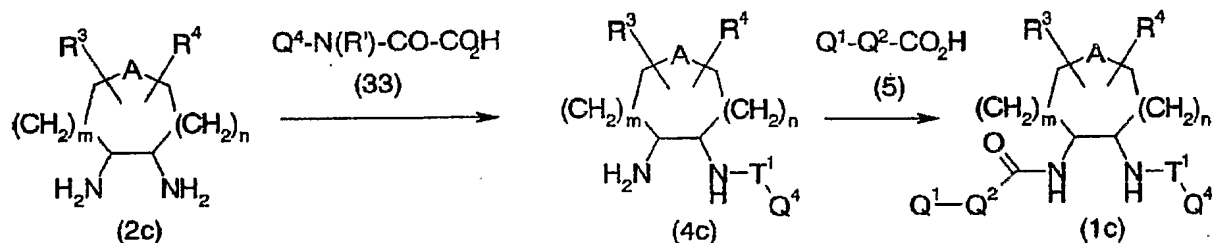
また、 $Q^5$ が下記の基



〔基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Q^5$ は前記と同じものを示し、1 および 2 の数字は位置を示す。〕

であり、1 位と 2 位との関係が、シス型あるいはトランス型の化合物（1）を製造する場合には、製造方法 5 に記載したジアミン（2 a）あるいは（2 b）を使用すればよい。

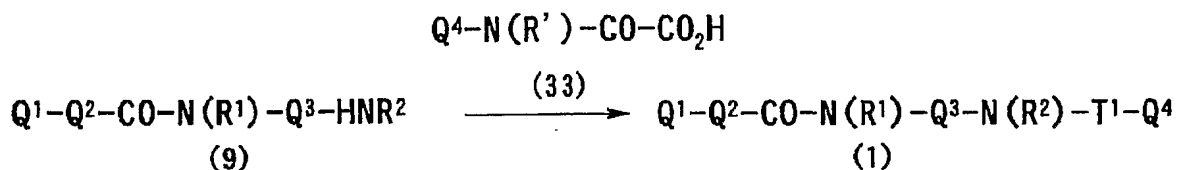
さらに、 $Q^5$ に窒素原子、酸素原子あるいはイオウ原子等のヘテロ原子を含む化合物（1）を製造する場合には、製造方法 7 に記載した化合物（2 c）とカルボン酸（3）との反応において、カルボン酸（3）をカルボン酸（3 3）に代えればよい。すなわち、下記の経路で $Q^5$ にヘテロ原子を含む化合物（1）、すなわち化合物（1 c）を製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R'$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

[製造方法 1 2]

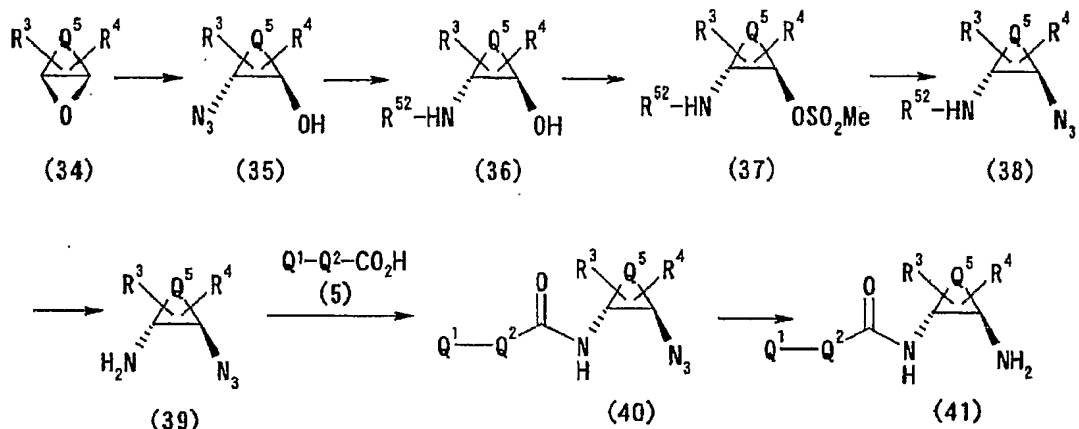
$T^1$ が $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）である化合物（1）は、下記の経路でも製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R'$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

アミン（9）とカルボン酸（33）との反応では、製造方法1で述べた試薬や条件と同様なものを用いればよい。

ここで用いるアミン（9）は、製造方法2で記載した経路のほかに、例えば下記のアミン（41）の製造経路として示した経路でも製造することができる。



[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ および $Q^5$ は前記と同じものを示し、 $R^{52}$ はアミノ基の保護基を示す。]

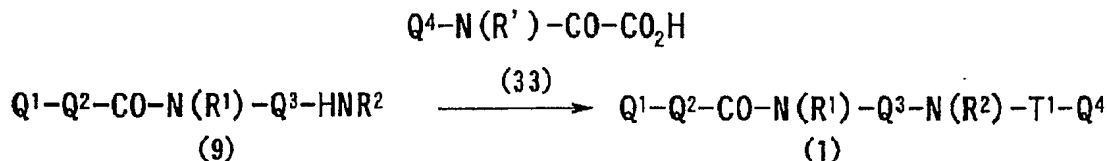
上記の製造工程における化合物(34)は、シクロアルケンをジクロルメタン等の溶媒中において過安息香酸またはその誘導体などにより処理してエポキシ化することにより製造できる。この反応条件は、アルケンをエポキシ化する通常の方法を準用すればよい。また、化合物(34)は、J. Org. Chem.、61巻、8687-8691(1996年)に記載の方法またはそれに準じた方法で製造することも可能である。

化合物(34)は、常法に従ってアジ化ナトリウム等で処理して得られるアジド(35)を接触還元した後、アミノ基を保護して化合物(36)に導くことができる。この場合のアミノ基の保護基としては、製造方法2に記載したものを挙げることができる。化合物(36)は、製造方法5に記載した方法と同様にしてアジド(38)とした後、アミノ基の保護基を除去して化合物(39)に導くことができる。化合物(39)は、カルボン酸(5)と反応させることにより化合物(40)とした後、接触還元することにより化合物(41)とすることができる。

#### [製造方法13]

$T^1$ が $-CO-CO-N(R')$ -基(基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。)

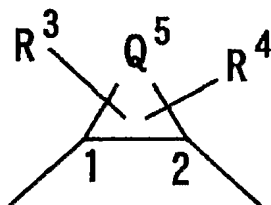
である化合物（１）は、製造方法２に記載の経路における化合物（９）とカルボン酸（３）との反応を、化合物（９）とカルボン酸（３３）との反応に代えることによって製造することができる。



[式中における $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R'$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-CO-CO-N(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

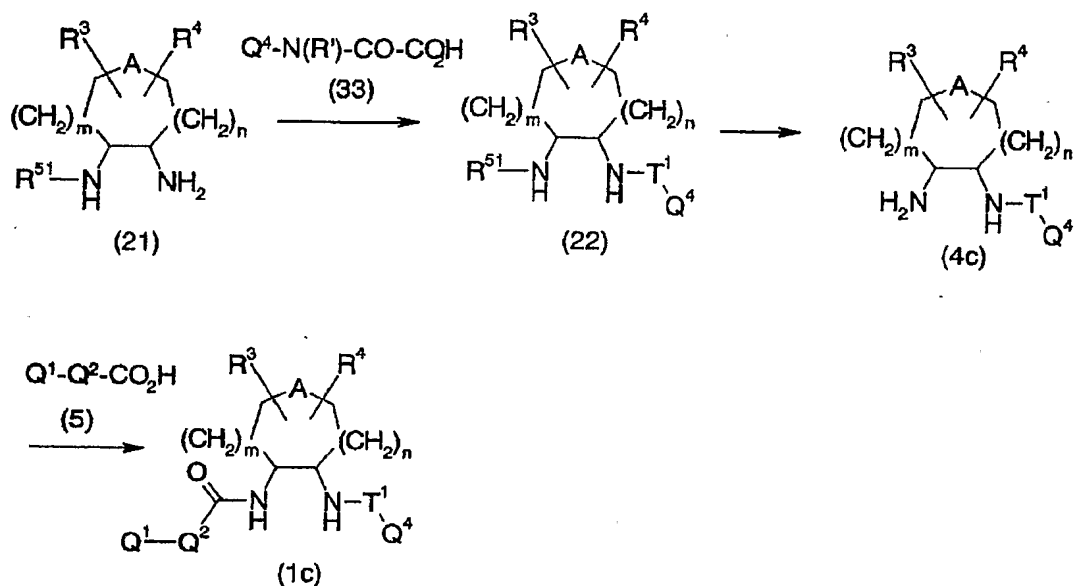
反応条件は、製造方法２に記載したものを準用すればよい。

また、 $Q^3$ が下記の基



（基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Q^5$ は前記と同じものを示し、１および２の数字は位置を示す。）

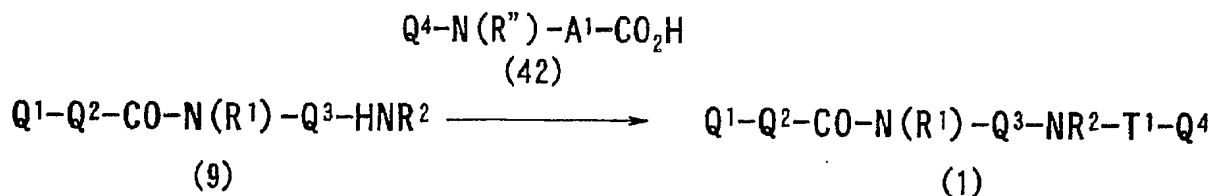
であり、 $Q^5$ に窒素原子、酸素原子あるいはイオウ原子等のヘテロ原子を含む化合物（１）を製造する場合には、製造方法８に記載の化合物（２１）とカルボン酸（３）との反応において、カルボン酸（３）をカルボン酸（３３）に代えればよい。下記の経路で $Q^5$ にヘテロ原子を含む化合物（１）、すなわち化合物（１c）を製造することができる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R'、A、mおよびnは前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>は-CO-CO-N(R')-基（基中、R'は前記と同じものを示す。）を示し、R<sup>51</sup>はアミノ基の保護基を示す。]

[製造方法14]

T<sup>1</sup>が-CO-A<sup>1</sup>-N(R'')-基（式中、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示す。）である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)とQ<sup>4</sup>-N(R'')-A<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>H(42)を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて-50～50℃で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等を挙げることができる。

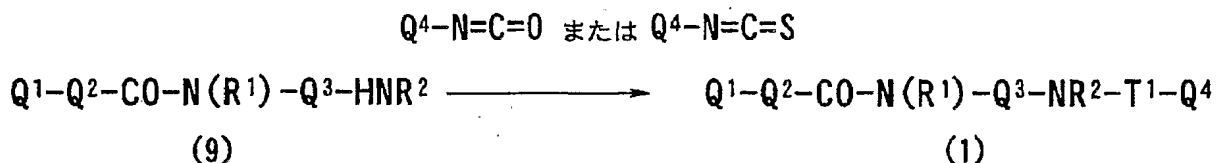


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R''$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-\text{CO}-\text{A}^1-\text{N}(\text{R}'')$ 基(式中、 $R''$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し、 $A^1$ は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示す。)を示す。]

上記の製造方法中に記載の化合物42は、例えば4-クロロアニリン等のアールアミンとプロモアルカノイック アシドのエステルをアセトニトリルやN,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で炭酸カリウム等の塩基存在下に40～120℃で反応させた後、エステルを水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。化合物42は、カリウム塩などをそのまま反応に用いてもよい。

#### [製造方法15]

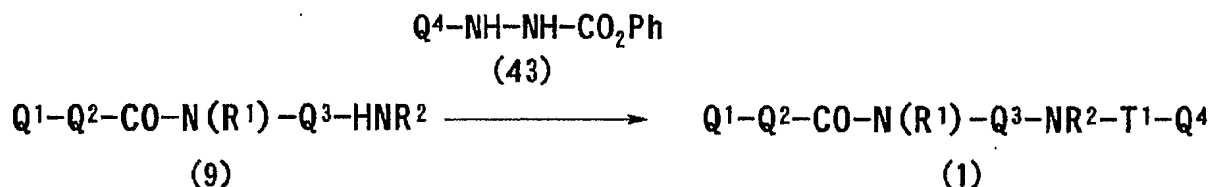
$T^1$ が $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 基または $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ 基である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)とイソシアネート( $\text{Q}^4-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ )またはイソチオシアネート( $\text{Q}^4-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ )を不活性な溶媒中で-20～50℃で反応させることにより製造することができる。不活性な溶媒としては、製造方法14に記載したものを代表例として挙げることができる。ここで用いるイソシアネートやイソチオシアネートは、市販のものが利用できない場合には、イソシアネートやイソチオシアネートの製造方法として汎用される方法により製造すればよい。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は—C(=O)—NH—基または—C(=S)—NH—基を示す。]

[製造方法 16]

$T^1$ が—CO—NH—NH—基である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $Q^4-NH-NH-CO_2Ph$ (43)を不活性な溶媒中で必要に応じて塩基存在下に室温～150℃で反応させることにより製造することができる。不活性な溶媒としては、アセトニトリルやN,N-ジメチルホルムアミドの他に、製造方法14に記載したものを代表例として挙げることができる。塩基としては、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)を挙げることができる。

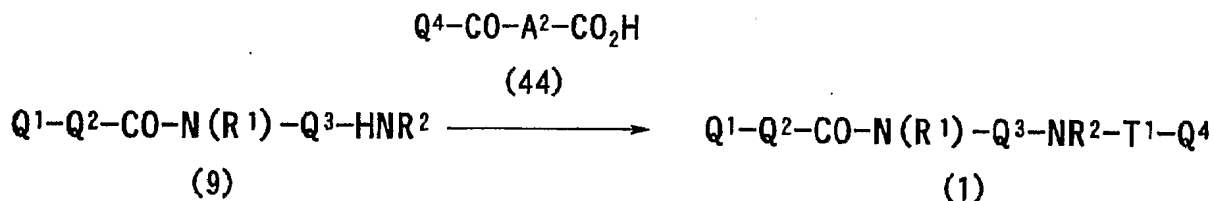


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は—CO—NH—NH—基を示し、Phはフェニル基を示す。]

上記の製造方法中に記載の化合物(43)は、例えば4-クロロフェニルヒドラジン等のアリールヒドラジンとジフェニルカルボネートとをアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、室温～120℃で反応させることにより製造することができる。

## [製造方法 17]

T<sup>1</sup>が-CO-A<sup>2</sup>-CO-基（式中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）である化合物（1）は、製造方法2に記載の化合物（9）とQ<sup>4</sup>-CO-A<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>H（44）を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて-50～50℃で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩などを挙げることができる。溶媒としては、製造方法16に記載の溶媒等が挙げられる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>は-CO-A<sup>2</sup>-CO-基（式中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。）を示す。

]

上記の製造方法中に記載の化合物（44）は、A<sup>2</sup>が単結合の場合には、例えばクロロベンゼン等の芳香族炭化水素やチオフェン等の芳香族複素環とクロロオキソ酢酸エステル（例、Cl-CO-CO<sub>2</sub>Et）とのフリーデル・クラフツ反応により製造した化合物（例、Q<sup>4</sup>-CO-CO<sub>2</sub>Et）を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

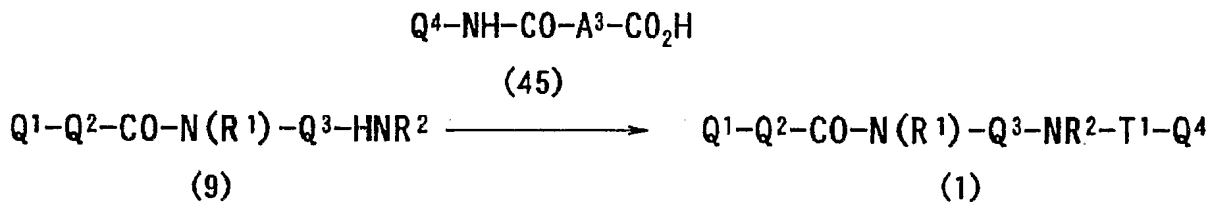
また、化合物（44）は、A<sup>2</sup>がメチレン基の場合には、例えば4-クロロ安息香酸クロリド等のアリールカルボニルクロリド類やチオフェンカルボニルクロリド等のヘテロアリールカルボニルクロリドを塩化マグネシウムおよびトリエチルアミンの存在下にマロン酸モノエステルモノカルボン酸カリウム塩と反応させ



て得られるケトエステル誘導体（例、 $Q^4-CO-CH_2-CO_2Et$ ）を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。上記のケトエステル誘導は、そのカルボニル基をエチレンケタール化した後、加水分解して得られるカルボン酸を化合物（9）との反応に用いてもよい。また、化合物（44）が、 $A^2$ が炭素数2個以上のアルキレン基の場合には、例えばベンゼン等の芳香族炭化水素またはチオフェン等の芳香族複素環とアルキレンジカルボン酸モノエステルモノクロリドとのフリーデル・クラフツ反応により得られるケトエステル誘導体（例、 $Q^4-CO-A^2-CO_2Et$ ）を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

〔製造方法18〕

$T^1$ が $-CO-A^3-CO-NH-$ 基（式中、 $A^3$ は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）である化合物（1）は、製造方法2に記載の化合物（9）と $Q^4-NH-CO-A^3-CO_2H$ （45）を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50 \sim 50^\circ C$ で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等が挙げられる。



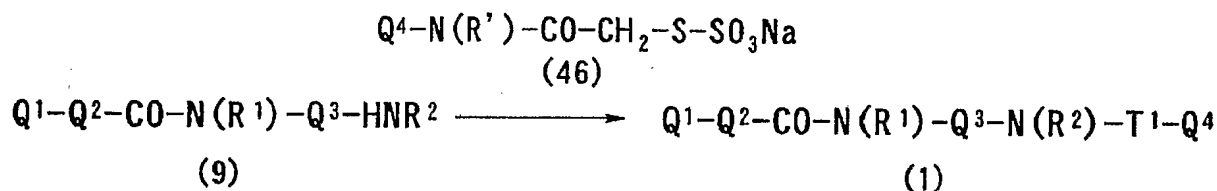
〔式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-C$

○-A<sup>3</sup>-CO-基（式中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。）を示す。  
]

化合物（45）は、Q<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>に相当する4-クロロアニリン等のアリアルアミンまたはアミノピリジン等のヘテロアリアルアミンとアルキレンジカルボン酸モノエステルモノカルボン酸カリウム塩を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて-50～50℃で反応させることにより製造した化合物（例、Q<sup>4</sup>-NH-CO-A<sup>3</sup>-CO<sub>2</sub>Et）を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

[製造方法19]

T<sup>1</sup>が-CS-CO-N(R')-基（基中、R'は前記と同じものを示す。）である化合物（1）は、下記の経路で製造することができる。



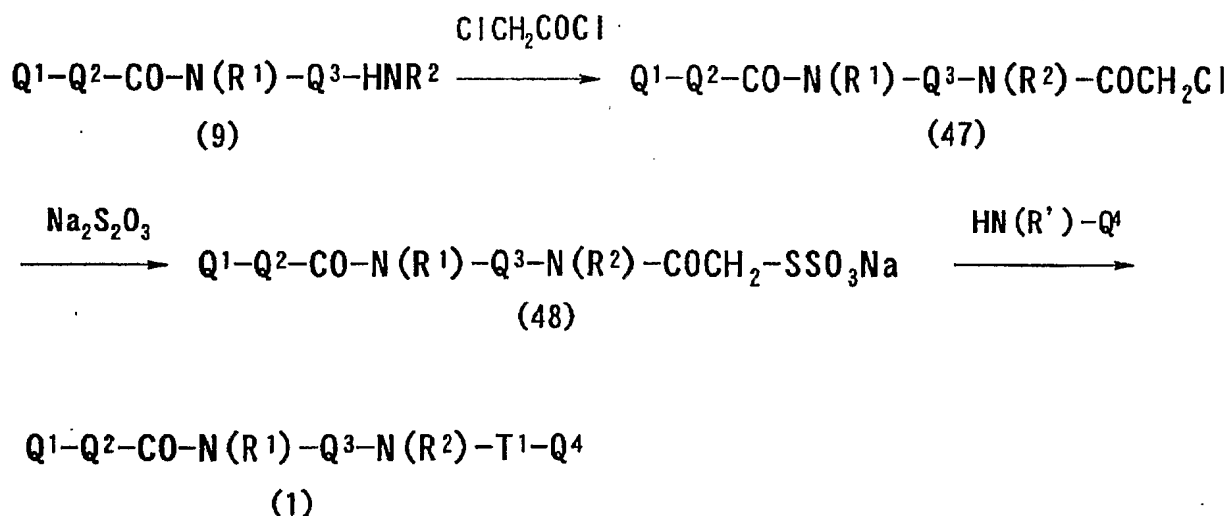
[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR'は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>は-CS-CO-N(R')-基（基中、R'は前記と同じものを示す。）を示す。  
]

すなわち、チオ硫酸ナトリウム塩（46）と化合物（9）を溶媒に溶解または懸濁して加熱することにより、本発明の化合物（1）を製造することができる。反応温度は、80～200℃が好ましく、150℃前後が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ピリジン、N-メチルモルホリン等の塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等を挙げることができ、これらの溶媒を適宜混合して用いてもよく、

混合溶媒の例としてはメタノールとジクロロメタンの混合溶媒などを挙げることができる。また、この反応においては、必ずしも溶媒を還流する必要はなく、例えばメタノールとジクロロメタンの混合溶媒を用いた場合には、反応液（または反応混合物）を外温 150℃ に加熱して溶媒を留去した後、残留物を継続して同温度で加熱する。

[製造方法 20]

T' が  $-\text{CO}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')$  - 基（基中、R' は前記と同じものを示す。）である化合物（1）は、下記の経路で製造することができる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR' は前記と同じものを示し、T' は  $-\text{CO}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')$  - 基（基中、R' は前記と同じものを示す。）を示す。]

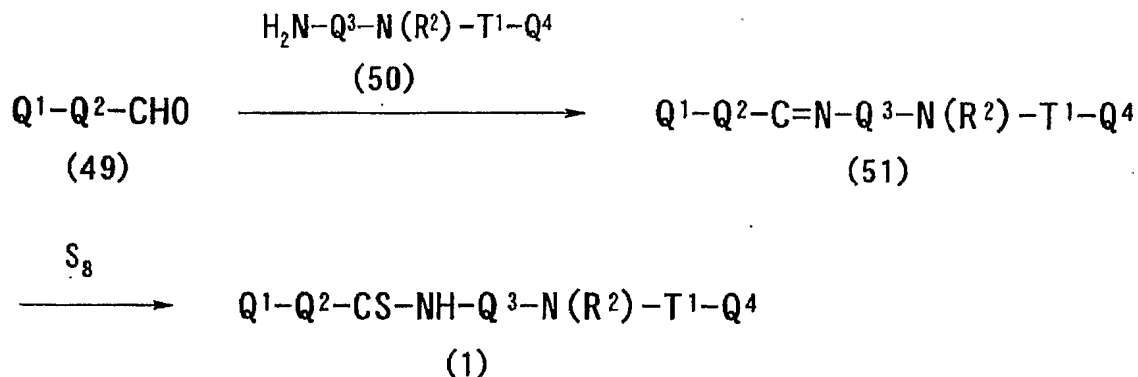
すなわち、化合物（9）を塩基存在下にクロル酢酸クロリドと反応させて化合物（47）に導いた後、化合物（47）をチオ硫酸ナトリウムと溶媒中で加熱することによりチオ硫酸ナトリウム誘導体（48）を製造することができる。このようにして得られた（48）をアミン、すなわちHN(R')-Q<sup>4</sup>と加熱することにより、本発明の化合物（1）を製造することができる。

化合物（9）から化合物（47）を製造する条件や溶媒等は、アミンと酸クロ

リドとの反応において汎用されるものを準用すればよい。化合物（４７）から化合物（４８）を製造するには、エタノール等の溶媒中でチオ硫酸ナトリウムと１時間程度加熱還流すればよい。化合物（４７）が塩酸等の塩である場合には、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下に反応させればよい。化合物（４８）の製造条件は、ここに記載したものに限定されることはなく、温度、溶媒の種類、塩基の種類は、適宜変更可能である。化合物（４８）と $\text{HN}(\text{R}')-\text{Q}^4$ との反応条件は、製造方法１９で記載したものと同様である。

[製造方法２１]

$\text{T}^0$ がチオカルボニル基（ $-\text{CS}-$ 基）である化合物（１）は、下記の経路で製造することができる。



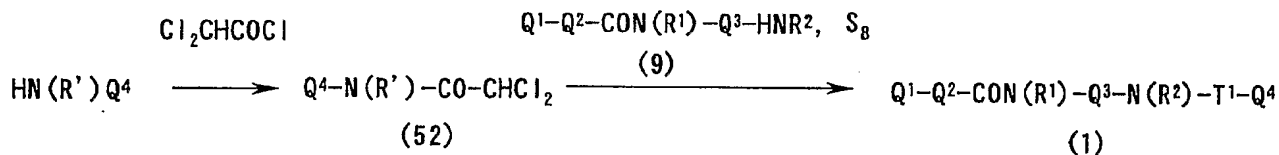
[式中、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 、 $\text{Q}^4$ および $\text{R}^2$ は前記と同じものを示し、 $\text{T}^1$ は $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{CO}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 基、 $-\text{CS}-\text{NH}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）、 $-\text{CO}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')-$ 基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）、 $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-$ 基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）、 $-\text{CS}-\text{CS}-\text{N}(\text{R}')-$ 基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）、 $-\text{CO}-\text{A}^1-\text{N}(\text{R}'')$ 基（基中、 $\text{A}^1$ および $\text{R}''$ は前記と同じものを示す。）、 $-\text{CO}-\text{A}^2-\text{CO}-$ 基（基中、 $\text{A}^2$ は前記と同じものを示す。）、 $-\text{CO}-\text{A}^3-\text{CO}-\text{NH}-$ 基（基中、 $\text{A}^3$ は前記と同じものを示す。）、 $-\text{CO}-\text{A}^3-\text{CO}-$ 基（基中、 $\text{A}^3$ は前

記と同じものを示す。)を示す。]

すなわち、化合物(49)をp-トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下にアミン(50)と脱水反応させて化合物(51)に導いた後、イオウ粉末とメタノール/ジクロロメタン混合液などの溶媒中で加熱することにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(49)とアミン(50)から化合物(51)を製造する条件は、一般にシッフ塩基を製造する際に汎用されるものを準用すればよい。具体的には、ディーンスタークの装置を用いるなどして反応系から水を除去する条件で、酸触媒存在下にベンゼンまたはトルエン中で加熱還流すればよい。また、反応系から水を除去する場合には、モレキュラーシーブを用いてもよい。

#### [製造方法22]

T<sup>1</sup>が-C S-C O-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR'は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>は-C S-C O-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)を示す。]

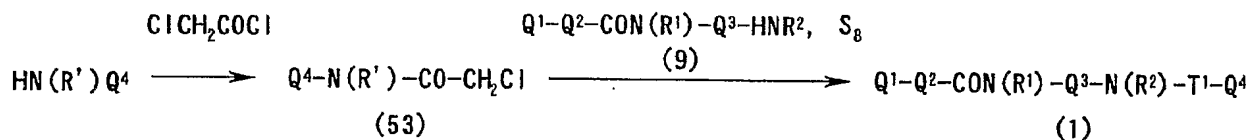
化合物(52)はHN(R')Q<sup>4</sup>に相当する4-クロロアニリンなどのアリールアミンまたはアミノピリジンなどのヘテロアリールアミンとジクロロアセチルクロライドをN,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒あるいはピリジンなどの塩基性溶媒中で、-78℃~150℃で反応させることにより製造できる。また、ジクロロ酢酸とHN(R')Q<sup>4</sup>に相当するアミンを製造方法1で述べた試薬や条件で反応させて化合物(52)を製造することもできる。

化合物(1)は、化合物(52)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソブ

ロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基とジアミン (9) を加えて、0℃～200℃の反応温度で反応させることにより、より効率的に製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は、1当量が好ましい。反応温度は60℃～160℃が好ましく、90℃～140℃が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、水等を挙げることができる。

### [製造方法23]

T<sup>1</sup>が-C S-C O-N (R')-基 (基中、R' は前記と同じものを示す。) である化合物 (1) は、下記の経路で製造することができる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR' は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup> は-C S-C O-N (R')-基 (基中、R' は前記と同じものを示す。) を示す。]

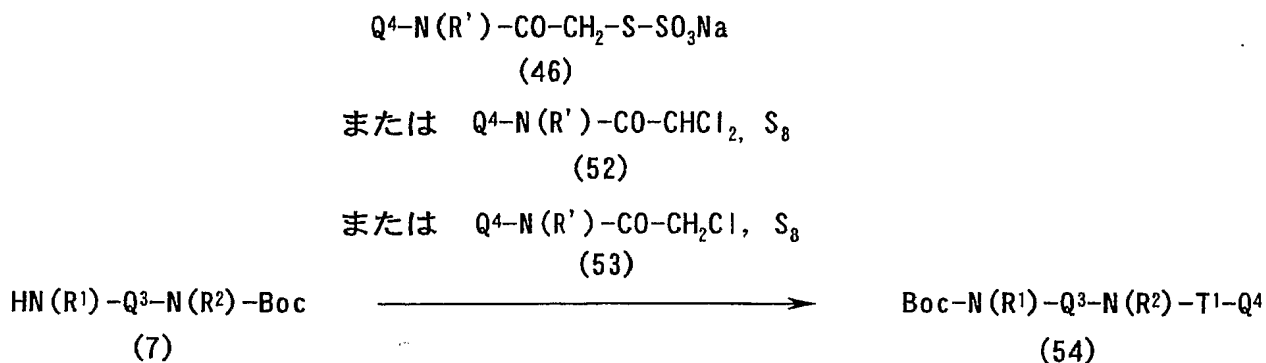
化合物 (53) はHN (R') Q<sup>4</sup>に相当する4-クロロアニリンなどのアリールアミンまたはアミノピリジンなどのヘテロアリールアミンとクロロアセチルクロライドをN，N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒あるいはピリジンなどの塩基性溶媒中で、-78℃～150℃で反応することにより製造できる。また、クロロ酢酸とHN (R') Q<sup>4</sup>に相当するアミンを製造方法1で述べた試薬や条件で反応させて化合物 (53) を製造することもできる。

化合物 (1) は、化合物 (53) およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基を加えて、5分間～8時間攪拌後、ジアミン (9) および縮合剤を加えて反応させることにより製造する

ことができる。反応に使用するイオウ粉末の量は2当量以上が好ましく、反応温度は0℃～80℃が好ましい。縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩あるいはN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。この反応に使用する溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル等を挙げられる。また、この反応は縮合剤なしでも進行し、化合物(1)を製造することができる。その場合には前述した溶媒のほかにメタノール、エタノールなどのアルコール類や水等も使用できる。

[製造方法24]

T<sup>1</sup>が-C S-C O-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、T<sup>1</sup>が-C S-C O-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(4)を経由した下記の経路でも製造することができる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR'は前記と同じものを示す。T<sup>1</sup>は-C S-C O-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)を示す。]

すなわち、ジクロロアセトアミド体(52)あるいはクロロアセトアミド体(

53)、イオウ粉末およびアミン(7)とを溶媒中、塩基の存在下に反応させた後、保護基を脱保護して化合物(4)を製造し、得られた化合物(4)にカルボン酸(5)を縮合させて本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(54)は、化合物(52)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基とアミン(7)を加えて、0℃～200℃の反応温度で反応させることにより、より効率的に製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は、1当量が好ましい。反応温度は60℃～160℃が好ましく、90℃～140℃が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、エタノール、ブタノールなどのアルコール類、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、水等を挙げることができる。また、化合物(54)は、化合物(53)およびイオウ粉末を溶媒に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミンあるいはトリエチルアミン等の塩基を加えて、5分間～5時間攪拌後、アミン(7)および縮合剤を加えて反応させることにより製造することができる。反応に使用するイオウ粉末の量は2当量以上が好ましく、反応温度は0℃～80℃が好ましい。縮合剤としては、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩あるいはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げることができる。この反応に使用する溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル等を挙げられる。また、この反応は縮合剤なしでも進行し、化合物(54)を製造することができる。その場合には前述した溶媒のほかにメタノール、エタノールなどのアルコール類や水等も使用できる。さらに、化合物(54)はチオ硫酸ナトリウム塩(46)とアミン(7)を製造方法19で記載した反応条件を用いて反応させることによっても、製造することができる。



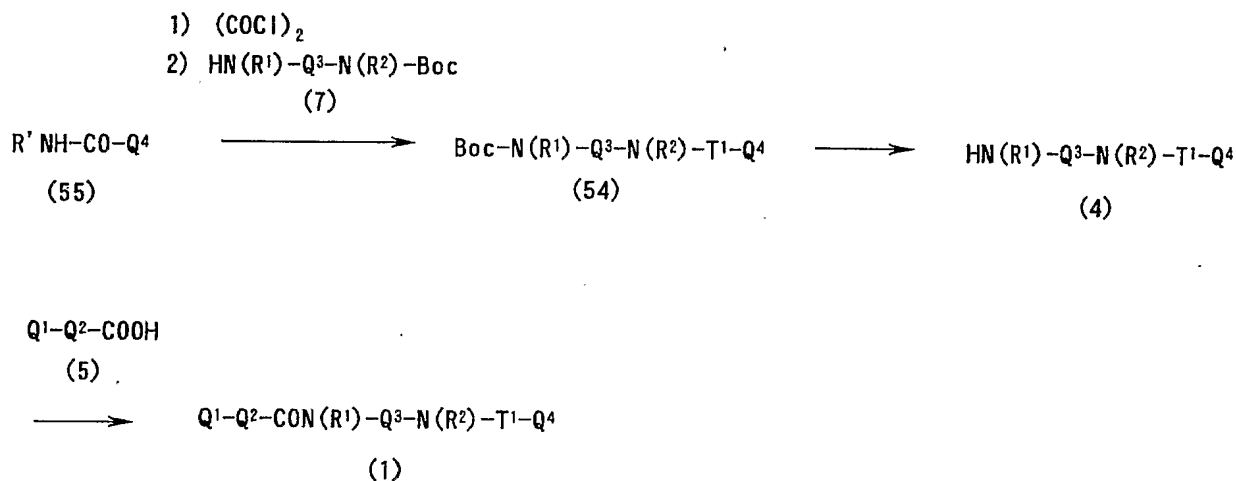
化合物（４）は、化合物（５４）を $-20^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ でトリフルオロ酢酸等により処理して製造することができる。

このようにして製造した $\text{T}^1$ が $-\text{CS}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）である化合物（４）にカルボン酸（５）を製造方法１に記載した方法で反応させ、本発明の化合物（１）を製造することができる。

化合物（７）の $\text{tert}$ -ブトキシカルボニル基は、製造方法２に記載したように他のアミノ基の保護基に代えることもできる。化合物の性質等に応じて保護基の種類を取捨選択すればよく、保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

#### [製造方法２５]

$\text{T}^1$ が $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ - $\text{CO}$ -基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）である化合物（１）は、下記の経路で製造することができる。



[式中、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 、 $\text{Q}^4$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}'$ は前記と同じものを示し、 $\text{T}^1$ は $-\text{C}$

$-\text{O}-\text{N}(\text{R}')$ - $\text{CO}$ -基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

すなわち、本発明の化合物（１）は、 $\text{HN}(\text{R}')$  $\text{COQ}^4$ （５５）に相当する４-クロロベンズアミドなどのアリールアミドまたはピコリンアミドなどのヘテロアリールアミドをアシルイソシアナート中間体を経てアミン（７）と反応さ

せて製造される化合物（５４）を脱保護した後、得られた化合物（４）をカルボン酸（５）と縮合させて製造することができる。

例えば、アミド（５５）を不活性溶媒中で２０℃～１００℃の反応温度でオキザリルクロリドと反応させてアシルイソシアナート誘導体を製造し、アミン（７）と０℃～１００℃の反応温度で反応させることにより、化合物（５４）を製造できる。本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、アセトニトリルなどが挙げられる。

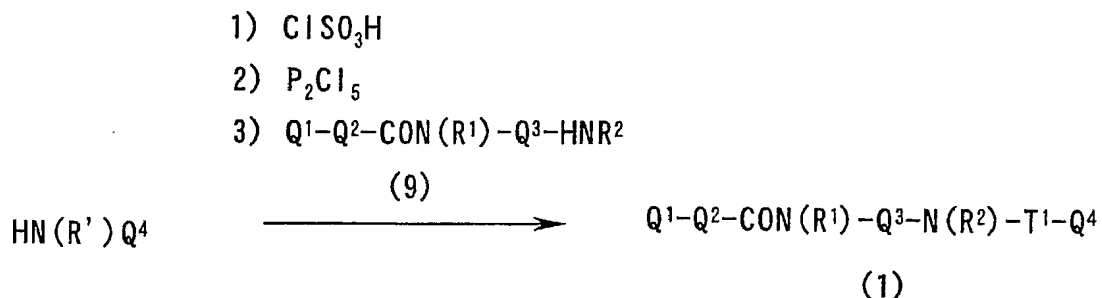
化合物（４）は、化合物（５４）を－２０℃～７０℃でトリフルオロ酢酸等により処理して製造することができる。

このようにして製造した $T^1$ が $-CO-N(R')-CO-$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）である化合物（４）にカルボン酸（５）を製造方法１に記載した方法で反応させ、本発明の化合物（１）を製造することができる。

化合物（７）の*tert*-ブトキシカルボニル基は、製造方法２に記載したように他のアミノ基の保護基に代えることもできる。化合物の性質等に応じて保護基の種類を取捨選択すればよく、保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

#### 〔製造方法２６〕

$T^1$ が $-SO_2-N(R')-$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）である化合物（１）は、下記の経路で製造することができる。

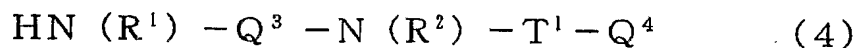


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R'$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-\text{SO}_2-\text{N(R}^{\prime}\text{)}-$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

化合物（１）は、 $\text{HN(R}^{\prime}\text{)Q}^4$ に相当する４－クロロアニリンなどのアミンとクロロ硫酸を不活性溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の反応温度で反応させて製造できるアミド硫酸誘導体を五塩化リンのような試薬で活性化した後、アミン（９）と反応させることにより製造できる。アミド硫酸誘導体を活性化する試薬としては、五塩化リン、オキシ塩化リンなどのようなハロゲン化試薬の他に、例えば、１，１’－カルボニルジイミダゾールなどのような縮合剤も使用することができる。本反応において五塩化リン、オキシ塩化リンなどのようなハロゲン化試薬で活性化する場合には、 $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ で加熱することが好ましい。本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、 $\text{N}$ ， $\text{N}$ －ジメチルホルムアミド、 $\text{N}$ ， $\text{N}$ －ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、アセトニトリルなどが挙げられる。

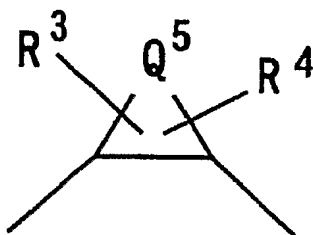
以下に、本発明中の化合物（１）の製造方法１～２１に記載した重要な中間体について述べる。

１）上述の製造方法１、３および１１に記載の下記の一般式（４）で表される化合物は、本発明中の化合物（１）の製造中間体として重要である。



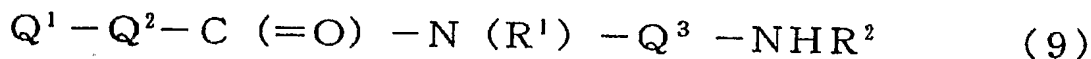
[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{Q}^3$ および $\text{Q}^4$ は、前記と同じものを示し、 $\text{T}^1$ はカルボニル基、スルホニル基または $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基（基中、 $\text{R}'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

上記の中間体の中でも、 $\text{T}^1$ が基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}')$ -（基中、 $\text{R}'$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）である化合物、および上記式中の $\text{T}^1$ がカルボニル基であり、 $\text{Q}^3$ が下記の基



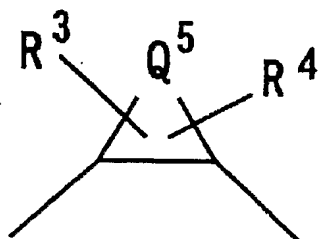
（基中、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は前記と同じものを示し、 $\text{Q}^5$ は基 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $\text{A}$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ を示す。））である化合物が好ましい。

2) 製造方法2、4および12に記載の下記の一般式(9)で表される化合物は、本発明中の化合物(1)の製造中間体として重要である。



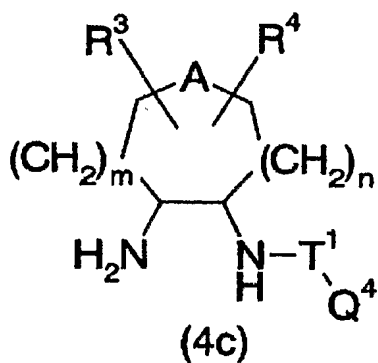
[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ および $\text{Q}^3$ は、前記と同じものを示す。]

上記の中間体の中でも、 $\text{Q}^3$ が下記の基



(基中、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示し、 $Q^5$ は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。))である化合物が好ましい。

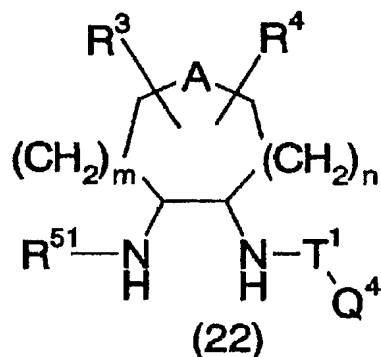
3) 製造方法7、11および13に記載の下記の化合物(4c)は、本発明中の化合物(1)の製造中間体として重要である。



[式中、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基、スルホニル基または $-CO-CO-N(R')$ -基(基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。)を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中の $T^1$ が $-CO-CO-N(R')$ -基(基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。)である化合物、および $T^1$ がカルボニル基であり、 $A$ が酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$

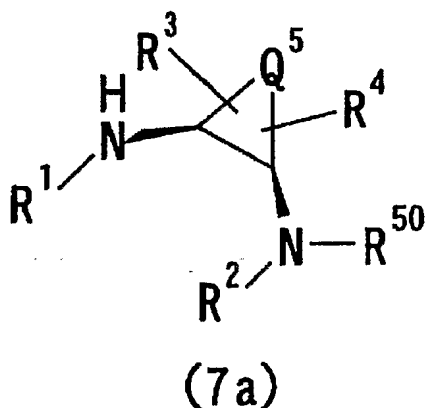
一である化合物が好ましい。4) 製造方法 8 および 13 に記載の下記の化合物 (22) は、本発明中の化合物 (1) の製造中間体として重要である。



[式中、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基、スルホニル基または $-CO-CO-N(R')$ 基(基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。)を示し、 $R^{51}$ はアミノ基の保護基を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中の $T^1$ が $-CO-CO-N(R')$ 基(基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。)である化合物、および $T^1$ がカルボニル基であり、 $A$ が酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ である化合物が好ましい。

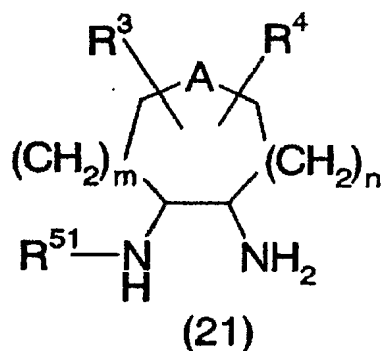
5) 製造方法 6 に記載の光学活性な下記の化合物 (7a) は、本発明中の化合物 (1) の製造中間体として重要である。



[式中、 $Q^5$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示し、 $R^{50}$ はアミノ基の保護基を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中の $Q^5$ が基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。）である化合物が好ましい。

6) 製造方法8に記載の下記の化合物(21)は、本発明中の化合物(1)の製造中間体として重要である。

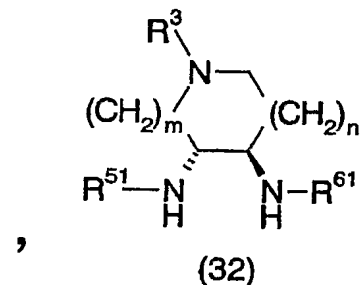
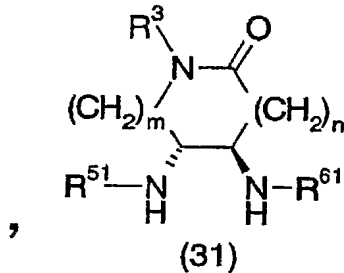
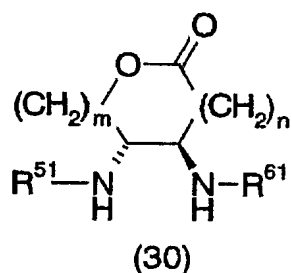


[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ はアミノ基の保護基を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中の $A$ が酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ である化合物が好ましい。

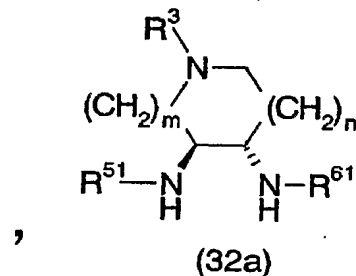
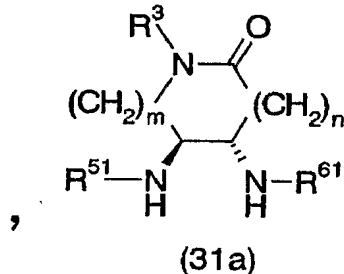
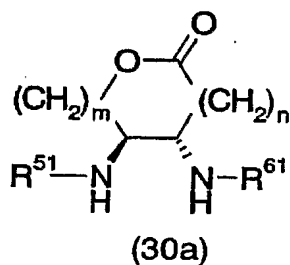
7) 製造方法10に記載の下記の化合物は、本発明中の化合物(1)の製造中間体として重要である。

すなわち、光学活性な下記のトランス型化合物(30)、(31)および(32)、



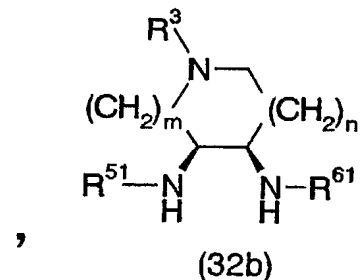
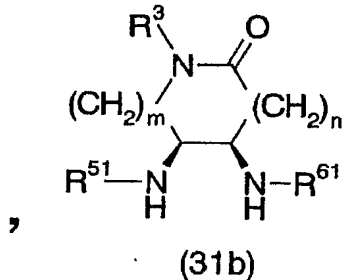
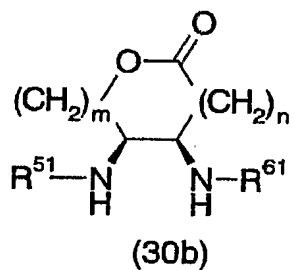
[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

同様にして製造される上記化合物の鏡像体 (30a)、(31a) および (32a)、



[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

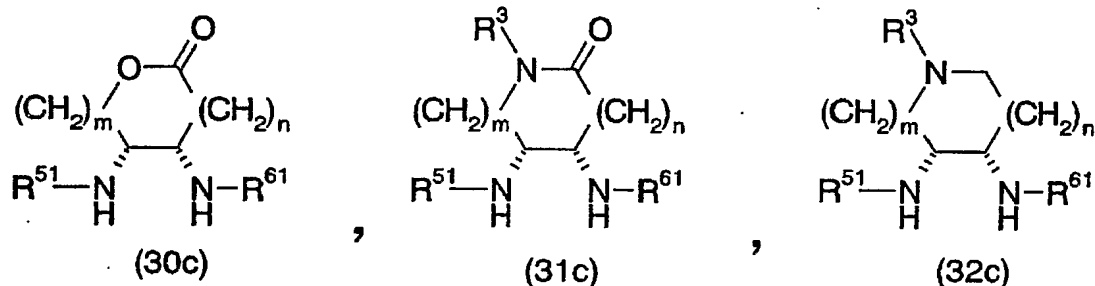
シス型化合物 (30b)、(31b) および (32b)、



[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

ならびにそれらの鏡像体 (30c)、(31c) および (32c)





[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

は、本発明中の化合物（１）の製造中間体として重要である。

本発明のジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第Ⅹ因子の阻害作用を示すので、ヒトを含む哺乳類のための医薬、特に活性化血液凝固第Ⅹ因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり1 mgから1 g、好ましくは10 mgから300 mgの範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的（治療或いは予防）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1 kg当たり0.1 mgから200 mg、好ましくは0.5 mgから100 mgの範囲である。この一日量を一日1回、あるいは2～4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロ

ップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

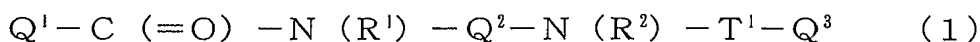
また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

本発明化合物の態様としては、次の化合物 (A) ~ (E) が挙げられる。

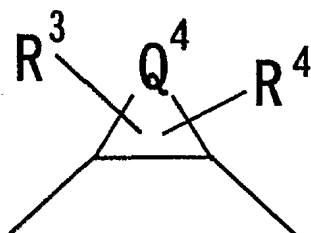
(A) 一般式 (1)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、下記の基



(基中、 $Q^4$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示し、1および2は位置を示す。)を示し;  
 $R^3$ および $R^4$ は、 $Q^4$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -ア

ルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基等を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭

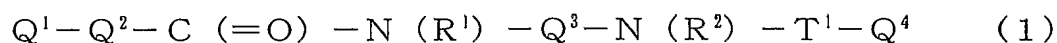
素数 1～5 のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。) を示し;

$Q^3$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアル

ケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し;

$T^1$ は、カルボニル基またはスルホニル基を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

(B) 一般式 (1)

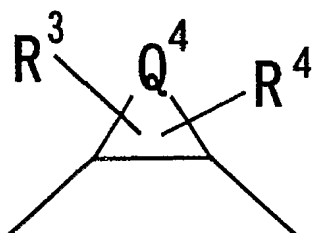


[式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し;

$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し;

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し;

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。)を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -ア

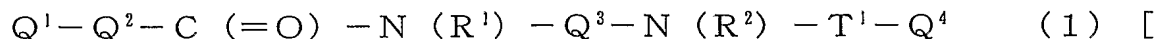
ルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基等を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭

素数 1～5 のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し；

$Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

$T^1$ は、カルボニル基、スルホニル基または基  $-C(=O)-C(=O)-N(R')(R'')$  (基中、 $R'$  は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

(C) 一般式 (1)



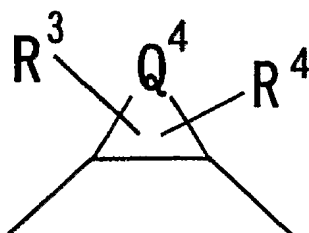
式中、

$R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し； $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$ は、下記の基





(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CH<sub>2</sub>—A—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NH—、—O—NH—、—NH—NH—、—S—NH—、—SO—NH—または—SO<sub>2</sub>—NH—を示す。)を示し；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N—アルキルアミノアルキル基、N，N—ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN—アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N—ジアルキルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイルアルキル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイルアルキル基、N—アルコキシカルバモイル基、N—アルキル—N—アルコキシカルバモイル基、N—アルコキシカルバモイルアルキル基、N—アルキル—N—ア

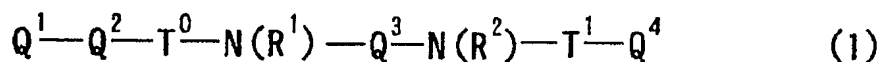
ルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、

炭素数 1 ～ 5 のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。) を示し ;

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し ;

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基 - C (=O) - C (=O) - N (R') - (基中、R' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 - C (=O) - A<sup>1</sup> - N (R'') - (基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数 1 ～ 5 のアルキレン基を示し、R'' は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 - C (=O) - NH-、基 - C (=S) - NH-、基 - C (=O) - NH - NH-、基 - C (=O) - A<sup>2</sup> - C (=O) - (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数 1 ～ 5 のアルキレン基を示す。)、基 - C (=O) - A<sup>3</sup> - C (=O) - NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数 1 ～ 5 のアルキレン基を示す。) またはチオカルボニル基を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

(D) 一般式 (1)



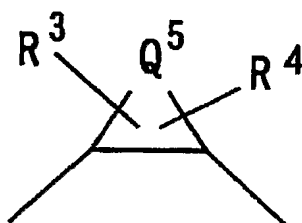
[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し ;

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 7 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化

水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。)を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N,N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコシカルボニルアルキル基、

アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロ

ゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、 $R^3$ および $R^4$ は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

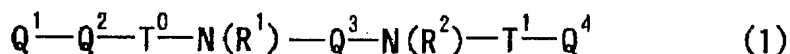
$Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

$T^0$ はカルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

$T^1$ は、カルボニル基、スルホニル基、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ -、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ -、基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ -(基中、 $R'$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-A^1-N(R'')$ -(基中、 $A^1$ は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、 $R''$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-$ 、基- $C(=S)-NH-$ 、基- $C(=O)-NH-NH-$ 、基- $C(=O)-A^2-C(=O)-$ (基中、 $A^2$ は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-A^3-C(=O)-NH$

—（基中、 $A^3$ は炭素数 1～5 のアルキレン基を示す。）、基—C(=O)—C(=NOR<sup>a</sup>)—N(R<sup>b</sup>)—、基—C(=S)—C(=NOR<sup>a</sup>)—N(R<sup>b</sup>)—（基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）、基—C(=O)—N=N—N—、基—C(=S)—N=N—またはチオカルボニル基を示す。］で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN—オキシド。

(E) 一般式 (1)

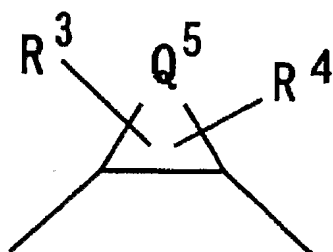


〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、-SO-、-SO<sub>2</sub>-, -NH-, -O-NH-, -NH-NH-, -S-NH-, -SO-NH-または-SO<sub>2</sub>-NH-を示す。))を示し;

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-ア



ルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、

炭素数 1 ～ 5 のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。) を示し;

$Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し;

$T^0$ は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

$T^1$ は、カルボニル基、スルホニル基、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$  -、基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$  -、基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$  -、基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$  -(基中、 $R'$  は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-A^1-N(R'')$  -(基中、 $A^1$  は置換基を有することもある炭素数 1 ～ 5 のアルキレン基を示し、 $R''$  は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-$ 、基- $C(=S)-NH-$ 、基- $C(=O)-NH-NH-$ 、基- $C(=O)-A^2-C(=O)-$  (基中、 $A^2$  は単結合または炭素数 1 ～ 5 のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$  (基中、 $A^3$  は炭素数 1 ～ 5 のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基- $C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$  (基中、 $R^a$  は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、 $R^b$  は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$  またはチオカルボニル基を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

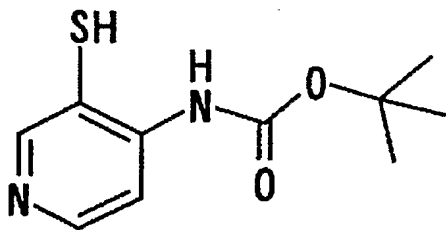
[参考例 1] ピリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

4-アミノピリジン (10 g) をテトラヒドロフラン (500 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (25.5 g) を加え室温で10分間攪した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体をヘキサンで洗浄し標題化合物 (16.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 6.86 (1H, br. s), 7.30 (2H, dd,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, dd,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 195 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2] 3-スルファニルピリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

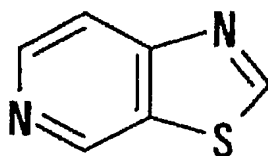


参考例 1 で得た化合物 (61.6 g) をテトラヒドロフラン (2000 ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で10分間攪拌した。反応液にn-ブチルリチウム (1.59 規定ヘキサン溶液, 500 ml) を滴下し10分間攪拌した後、氷冷下で2時間攪拌した。反応液を $-78^\circ\text{C}$ まで冷却した後、硫黄粉末 (12.2 g) を加え室温まで昇温し1時間攪拌した。反応液に水 (1000 ml) を加え分液した。水層に3 規定塩酸を加え、pHを3~4に調整した後、塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=50:1) により精製し、標題化合物 (33.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 7.89 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 227 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例3] チアゾロ[5, 4-c]ピリジン

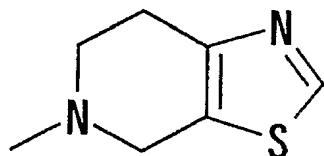


参考例2で得た化合物(33.2 g)をぎ酸(250 ml)に溶解し、3日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液(100 ml)とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:1)により精製し、標題化合物(9.03 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.05 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 9.23 (1H, s), 9.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 137 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例4] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン



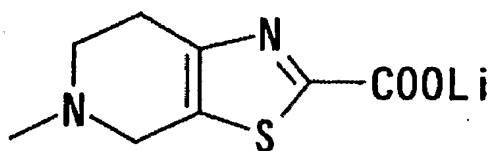
参考例3で得た化合物(1.61 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(50 ml)に溶解させ、よう化メチル(1.50 ml)を加えた後、80℃で4時間

加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール（100ml）に溶解し水素化ホウ素ナトリウム（1.53g）を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに飽和炭酸カリウム水溶液とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=25：1）により精製し、標題化合物（1.28g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 155 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【参考例5】 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

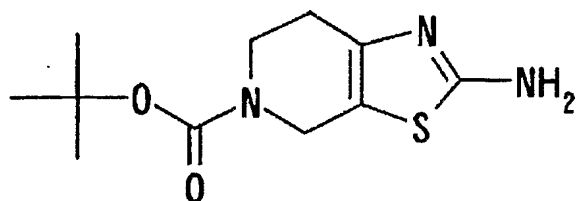


参考例4で得た化合物（6.43g）を無水テトラヒドロフラン（200ml）に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ でn-ブチルリチウム（1.47規定ヘキサン溶液, 34.0ml）を滴下し40分間攪拌した。反応液に $-78^\circ\text{C}$ で炭酸ガスを1時間導入した後、室温まで昇温させ、反応液を減圧下濃縮し標題化合物（9.42g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.64–2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 199 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【参考例6】 2-アミノ-6, 7-ジヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-5[4H]-カルボン酸 tert-ブチル エステル

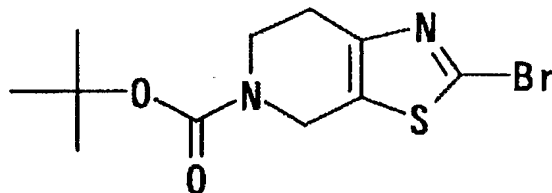


1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (40.0 g) をシクロヘキサン (80 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (19.1 mg)、ピロリジン (17.6 ml) を加え、ディーンスターク装置により脱水させながら 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残さをメタノール (60 ml) に溶解し硫黄粉末 (6.42 g) を加えた。氷冷下でシアナミド (8.44 g) のメタノール溶液 (10 ml) をゆっくり滴下し室温で 5 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、標題化合物 (31.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.41 (9H, s), 2.44 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.29 (2H, s), 6.79 (2H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 255 ( $M^+$ ).

[参考例 7] 2-ブロモ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5 [4H] -カルボン酸 tert-ブチル エステル



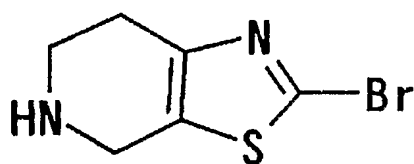
臭化第二銅 (1.05 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に懸濁し、氷冷下で亜硝酸 tert-ブチル (0.696 ml) および参考例 6 で得た化合物 (1.00 g) を加えた後、反応液を 40℃ で 30 分間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル: ヘキサン = 1: 5) により精製し、標題化合物 (568 mg)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br. s), 3.72 (2H, br. s), 4.56 (2H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例8] 2-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン トリフルオロ酢酸塩

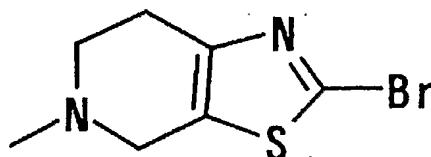


参考例7で得た化合物 (890mg) を塩化メチレン (2ml) に溶解しトリフルオロ酢酸 (15ml) を加え室温で30秒間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物 (867mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.98 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, s), 9.53 (2H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 219 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例9] 2-ブロモ-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン



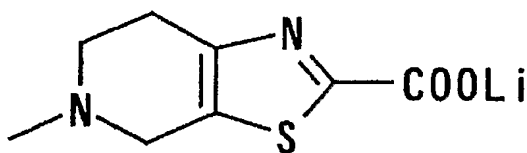
参考例8で得た化合物 (422mg) を塩化メチレン (10ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.356ml) を加え溶解後、酢酸 (0.216ml)、ホ

ルムアルデヒド水溶液（35%溶液，0.202ml）、トリアセトキシ水素化  
 ホウ素ナトリウム（428mg）を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、塩化メチレン（100ml）お  
 よび3規定水酸化ナトリウム水溶液（3ml）を加え分液操作をおこなった。有  
 機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカ  
 ゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：3）によ  
 り精製し、標題化合物（286mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.79 (2H, t,  $J$  = 5.7 Hz), 2.85–2.93 (2H, m), 3.58 (2H, t,  $J$  = 1.8 Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 233 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例10] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



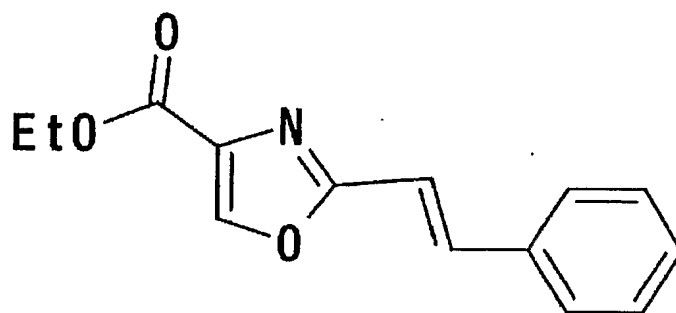
参考例9で得た化合物（531mg）を無水ジエチルエーテル（20ml）に  
 溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ でn-ブチルリチウム（1.54規定ヘキサン溶液，1.63  
 ml）を滴下し、氷冷下で30分間攪拌した。反応液に $-78^\circ\text{C}$ で炭酸ガスを1  
 0分間導入した後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し標題化合物（52  
 3mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.64–2.85 (4H, m), 3.54 (2H, s).

[参考例11] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール-4-カルボン酸



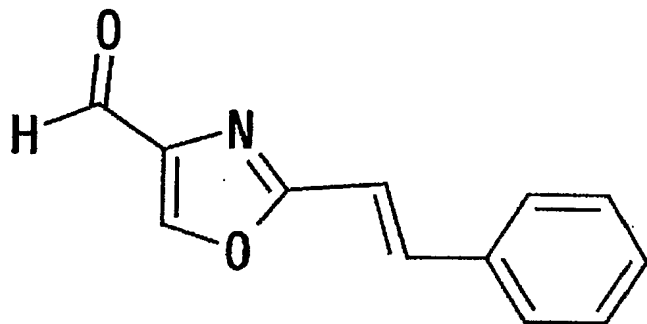
エチル エステル



P a n e kらの報告 (J. O r g. C h e m. , 1996年, 61巻, 649  
6頁) に従い合成した。けい皮酸アミド (10.0g) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液に室温にて炭酸水素ナトリウム (22.8g) および、プロモ  
ピルビン酸エチル (10.5ml) を加え、48時間加熱還流した。反応混液を  
室温まで放冷し、セライト濾過後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のテトラ  
ヒドロフラン (30ml) 溶液に0℃にて無水トリフルオロ酢酸 (30ml) を  
加え、徐々に室温まで昇温した。63時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液 (500ml) および酢酸 エチル エステル (150ml) を加  
え分液し、水層を酢酸 エチル エステル (150ml) で抽出した。有機層を  
合わせて飽和食塩水 (150ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減  
圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エ  
チル エステル=5:1→3:1) を用いて精製し標題化合物 (10.9g) を  
得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.4  
2 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ),  
7.30–7.40 (3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.  
63 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, s).

[参考例12] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール-4-カル  
バルデヒド



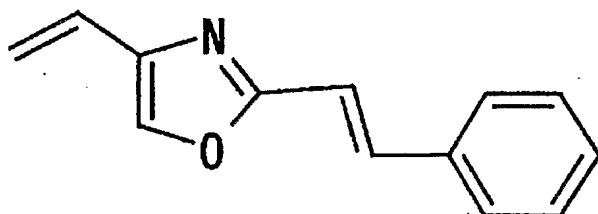
参考例 11 で得た化合物 (8.57 g) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に、  
 -78℃にて水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 規定ヘキサン溶液, 66  
 ml) を滴下した。15 分間攪拌後、メタノール (11 ml) を滴下し 1 時間で  
 室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸

エチル エステル (200 ml) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (200  
 ml) に溶解し、分液後、水層を塩化メチレン (2×100 ml) で抽出した。  
 有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食  
 塩水 (100 ml) で洗浄し、セライト濾過時の濾液と合わせ無水硫酸ナトリウ  
 ムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
 ー (塩化メチレン: 酢酸 エチル エステル = 5 : 1 → 塩化メチレン: メタノール  
 = 10 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (5.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.96 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.  
 35–7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.6  
 7 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H,  
 s).

MS (FAB)  $m/z$ : 200 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 13] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-ビニルオキサゾール

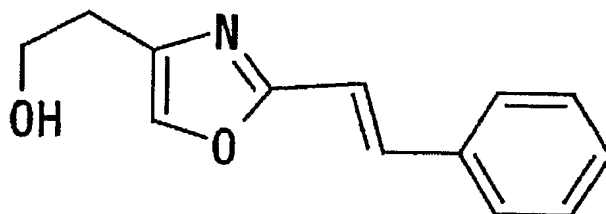


臭化（メチル）トリフェニルホスホニウム（8.16 g）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液に、0℃にてn-ブチルリチウム（1.54規定ヘキサン溶液、14.2 ml）を滴下し室温で30分間攪拌した。反応混液を再び0℃に冷却し、参考例12で得た化合物（3.64 g）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を加え、室温に昇温した。2時間攪拌後、水（200 ml）および酢酸エチル エステル（100 ml）を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル（50 ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（100 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1→3：1）を用いて精製し、標題化合物（2.84 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.33 (1H, dd,  $J=1.5, 10.7$  Hz), 5.98 (1H, dd,  $J=1.5, 17.6$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=10.7, 17.6$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.31–7.42 (3H, m), 7.49–7.56 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例14] 2- {2- [(E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール-4-イル} -1-エタノール

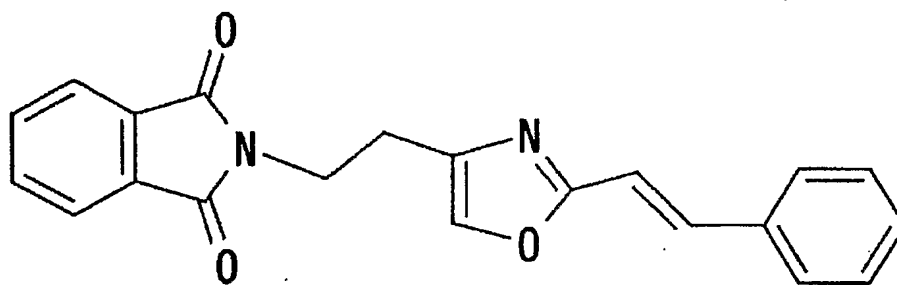


参考例 13 で得た化合物 (13.0 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に、0℃にて、9-ボラピシクロ [3.3.1] ノナン (0.5 規定テトラヒドロフラン溶液, 158 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混液に 0℃にて、水 (10 ml)、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml) および過酸化水素水 (80 ml) を順次滴下し、室温にて 6 時間攪拌した。反応混液に水 (600 ml) および酢酸 エチル エステル (200 ml) を加え分液後、水層を酢酸 エチル エステル (200 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1 → 酢酸 エチル エステルのみ) を用いて精製し、標題化合物 (14.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.69 (1H, br. s), 2.80 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.90–3.97 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.30–7.42 (4H, m), 7.43–7.56 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 216 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 15] 2-(2-{2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール-4-イル}エチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

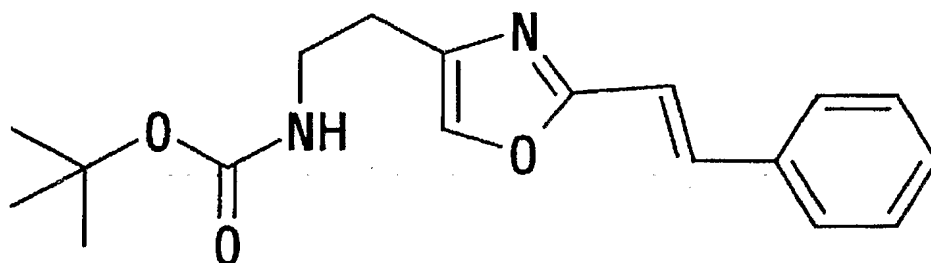


参考例 14 で得た化合物 (292 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にフタルイミド (200 mg)、トリフェニルホスフィン (357 mg) およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.214 ml) を室温にて加え、4 時間攪拌した。反応混液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 3 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (447 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.98 (2H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J = 16.6 \text{ Hz}$ ), 7.28–7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.71 (2H, dd,  $J = 2.9, 5.4 \text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J = 2.9, 5.4 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  : 345 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 16] 2- {2- [ (E) -2-フェニルエテニル] オキサゾール-4-イル} エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



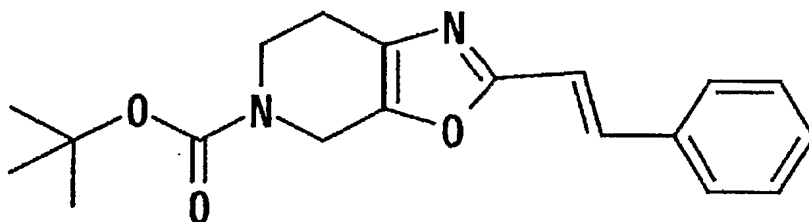
参考例 15 で得た化合物 (6.40 g) のエタノール (150 ml) 溶液にヒ

ドラジン1水和物(1.50ml)を室温にて加え、1時間攪拌後、再びヒドラジン1水和物(0.500ml)を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液に塩化メチレン(150ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150ml)およびジ-tert-ブチルジカルボナート(13.4g)を室温にて加えた。30分間攪拌後分液し、水層を塩化メチレン(50ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1→1:1)を用いて精製し、標題化合物(5.06g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 2.75 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, dt,  $J=5.9, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.92 (1H, br. s), 6.91 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.29–7.45 (4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 315 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 259 ( $\text{M}-\text{isobutene}+\text{H}^+$ ), 315 ( $\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+$ ).

[参考例17] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]-6,7-ジヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチルエステル



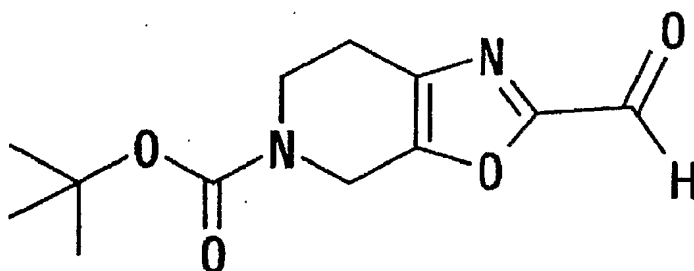
参考例16で得た化合物(190mg)のトルエン(15ml)溶液にパラホルムアルデヒド(54.5mg)およびp-トルエンスルホン酸(7.2mg)を室温にて加えた。1時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸エチル

エステル (15 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え分液した。水層を酢酸 エチル エステル (10 ml) で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=3:1→2:1) を用いて精製し、標題化合物 (153 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.67 (2H, br. s), 3.73 (2H, br. s), 4.55 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.29–7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 327 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 271 ( $\text{M}-\text{isobutene}+\text{H}^+$ ), 227 ( $\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+$ ).

[参考例 18] 2-ホルミル-6,7-ジヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル

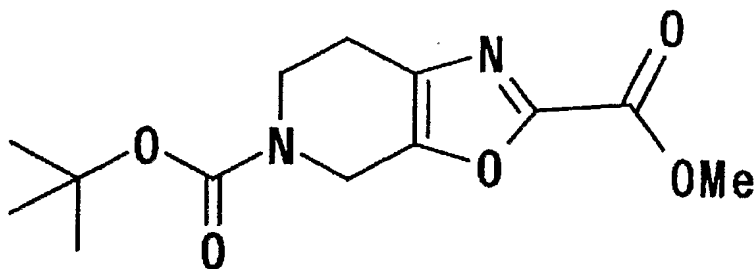


参考例 17 で得た化合物 (803 mg) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液にアセトン (8.0 ml)、水 (4.0 ml)、N-メチルモルホリン N-オキシド (577 mg) および 0.039 モル四酸化オスミウム水溶液 (3.20 ml) を室温にて加え、終夜攪拌した。反応混液に酢酸 エチル エステル (50 ml) および 10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を酢酸 エチル エステル (30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さのテトラヒドロフラン (

1.6 ml) 溶液にメタノール (8.0 ml)、水 (8.0 ml)、およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム (790 mg) を室温にて加えた。3 時間攪拌後、反応混液に酢酸 エチル エステル (30 ml) および水 (50 ml) を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル (20 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 4 : 1 → 2 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (234 mg) を得た。このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.49 (9H, s), 2.77 (2H, br. s), 3.77 (2H, br. s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1H, s).

[参考例 19] 6, 7-ジヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2, 5 (4H)-ジカルボン酸 5-(tert-ブチル) 2-メチル エステル



参考例 18 で得た化合物 (225 mg) のメタノール (9.0 ml) 溶液にシアン化ナトリウム (220 mg) および二酸化マンガン (780 mg) を室温にて加え、30 分間攪拌後、酢酸 エチル エステルを用いてセライト濾過をした。濾液を水 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 3 : 2 → 1 : 1) を用いて精製し、

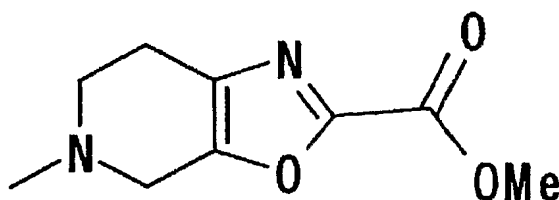


標題化合物 (120mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.73 (2H, br. s), 3.74 (2H, br. s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 283 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例20] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 メチル エステル



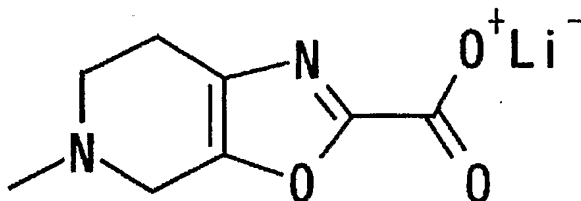
参考例19で得た化合物 (500mg) の塩化メチレン (15ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15ml) を室温にて加え10分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (20ml)、トリエチルアミン (0.495ml)、酢酸 (205ml)、ホルマリン (0.230ml) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (570mg) を室温にて加えた。15分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3×20ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1→10:1) を用いて精製し、標題化合物 (257mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 2.72–2.78 (2H, m), 2.78–2.83 (2H, m), 3.61 (2H, t,  $J=1.7$  Hz), 4.00 (3H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 197 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 165 ( $\text{M}-\text{OCH}_3$ ) $^+$ .

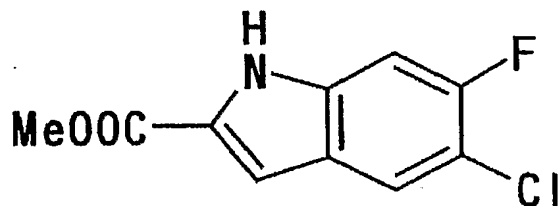
[参考例21] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4

－c] ピリジン－2－カルボン酸 リチウム塩



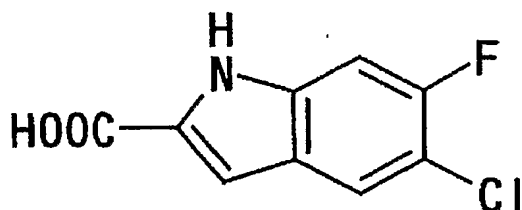
参考例 20 で得た化合物 (800mg) のテトラヒドロフラン (24ml) 溶液に水 (6.0ml) および水酸化リチウム (99.7mg) を室温にて加え 10 分間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、標題化合物 (825mg) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.64 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, s)。

[参考例 22] 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチル エステル



3-クロロ-4-フルオロ- $\alpha$ -アジドケイ皮酸 メチル エステル (特開平 7-149723号公報) (1.85g) とキシレン (140ml) の混合物を還流下で 1 時間加熱後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (491mg) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.95 (3H, s), 7.13–7.15 (1H, m), 7.20 (1H, dd,  $J=9.3, 0.49\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 8.93 (1H, br. s).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 227 ( $M^+$ ).

[参考例 2 3] 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸

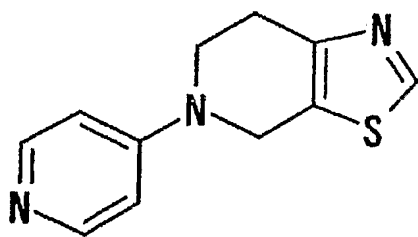


参考例 2 2 で得た化合物 (461mg) をテトラヒドロフラン (15ml)、メタノール (10ml) および水 (10ml) の混合溶媒に溶解させ、室温で水酸化リチウム (283mg) を加えて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に 1 規定塩酸を加えて弱酸性にして得られた粉末を濾取、乾燥して、標題化合物 (422mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.08–7.10 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 12.04 (1H, s), 13.16 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 213 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 2 4] 5-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



1) 五硫化二磷 (500g) を氷冷下でホルムアミド (3000ml) に懸濁し、一晩攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し油状物質を得た。これを  $n$ -ブタノール (350ml) に溶解し、文献記載の方法 (Tetrahedron, 1983 年, 39 巻, 3767 頁) により合成した 3-クロロ-4-オキソ

－1－ピペリジンカルボン酸 エチル エステル（150 g）を加えた後、100℃で2.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン～酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：2）により精製し、6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル（79.0 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.96 (2H, br. s), 3.82 (2H, br. s), 4.19 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, br. s) 8.68 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 213 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 上記の生成物（33.5 g）に3.5規定水酸化ナトリウム水溶液（250 ml）を加え一晩加熱環流させた。反応液を室温まで冷却した後、氷冷下でジ-tert-ブチルジカルボナート（103 g）を加え、室温で一晩攪拌させた。反応液に3規定塩酸を加えpHを1～2に調節した後、塩化メチレンを加え分液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：2）により精製し、6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル（21.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.94 (2H, br. s), 3.76 (2H, br. s), 4.68 (2H, s), 8.67 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 241 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

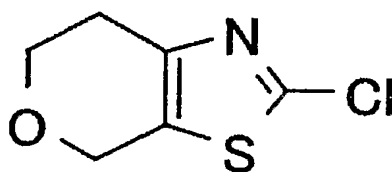
3) 上記の2) で得た化合物（5.00 g）の塩化メチレン（25 ml）溶液にトリフルオロ酢酸（25 ml）を室温にて加えた。10分間攪拌後、反応液を減

圧下濃縮した。残さに4-ブロモピリジン (5.20 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml)、およびトリエチルアミン (15.5 ml) を室温にて加え、150℃で2日間攪拌した後、室温まで放冷した。生じた無色沈殿を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、塩化メチレン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、水層を食塩で飽和させた。分液後、水層を塩化メチレン (5×30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1→8：1) を用いて精製し、標題化合物 (2.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.07 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.81 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 6.74 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 218 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例25] 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール



1) テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (5.0 g) をシクロヘキサン (20 ml) に溶解し、ピロリジン (4.35 ml)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (48 mg) を加えディーンスターク装置で水を除去しながら70分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、上澄液を分取し、それを減圧下濃縮した。残さをメタノール (15 ml) に溶解し、水冷下に硫黄粉末 (1.60 g) を加え、さらに15分後にシアノアミド (2.10 g) のメタノール溶液 (10 ml

）を20分間で滴下し3日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1→10：1→4：1）で分離し、6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イルアミン（3.97 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.66–2.70 (2H, m), 3.97 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, s), 4.94 (2H, br. s).

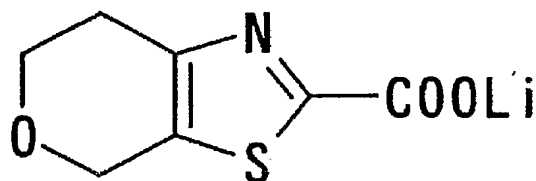
MS (FAB)  $m/z$ : 157 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 塩化銅(II) (4.10 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、水冷下に亜硝酸tert-ブチル (3.93 g) を一度に加えた。10分間後、上記の反応で得られた化合物 (3.97 g) を約1時間に加え、室温で1時間攪拌した。ついで、反応液を65℃に加熱し2時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル (20 g) を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル エステル＝3：1）に付し、標題化合物 (1.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.85–2.89 (2H, m), 4.02 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 175 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例26] 6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例25で得た化合物 (1.78 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (300 mg)、酢酸ナトリウム (830 mg) を加え5

気圧の水素気流下5日間攪拌した。触媒をろ去後溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1）に付し、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4, 3-d]チアゾール（1.14g）を得た。

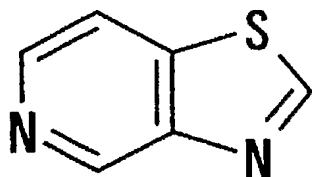
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.97–3.01 (2H, m), 4.04 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.87 (2H, s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 142 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 上記の生成物（1.14g）をジエチルエーテル（30ml）に溶解して $-78^\circ\text{C}$ に冷却後、1.6規定ブチルリチウム（6.6ml）を加え攪拌した。20分後、炭酸ガスを15分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮して標題化合物（1.65g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.83 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.92 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, s).

[参考例27] チアゾロ[4, 5-c]ピリジン

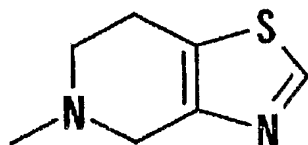


3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メルカプトピリジン（特開平4-321691号公報）（9.20g）をぎ酸（60ml）に溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液（100ml）とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標題化合物（3.97g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 9.07 (1H, s), 9.46 (1H, s)

) .

[参考例 28] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン

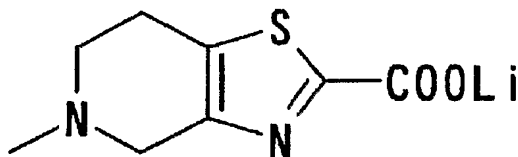


参考例 4 と同様な方法で、参考例 27 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ), 2.92–3.00 (2H, m), 3.69 (2H, t,  $J = 2.0\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 155 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 29] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

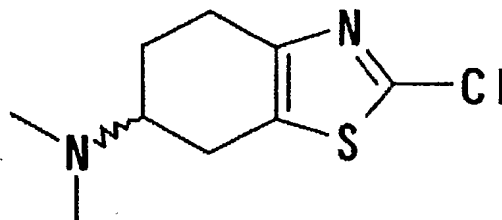


参考例 5 と同様な方法で、参考例 28 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, br. s), 2.80 (2H, br. s), 3.44 (2H, br. s).

[参考例 30] 2-クロロ-N, N-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-アミン



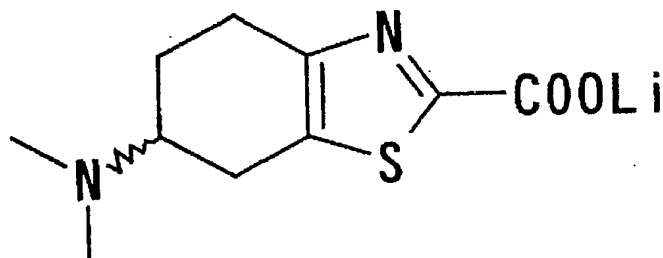


2-クロロ-4,7-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6(5H)-オン (Helv. Chim. Acta., 1994年, 77巻, 1256頁) (2.0 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (8.2 g), 水素化シアノホウ素ナトリウム (4.0 g) を加え20時間加熱還流した。反応液に塩酸を加え過剰の水素化シアノホウ素ナトリウムを分解してから溶媒を減圧下留去し、1規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。この油状物をメタノール (50 ml) に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (4.29 g)、水素化シアノホウ素ナトリウム (3.49 g) を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=10:1) で精製し、標題化合物 (740 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71–1.78 (1H, m), 2.10–2.19 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.66–2.94 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 217 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

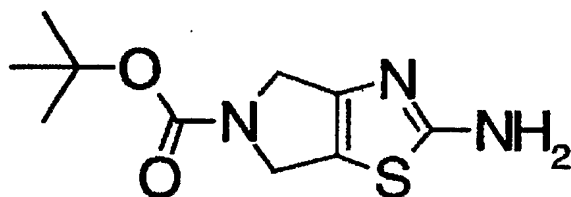
[参考例31] 6-(ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 30 で得た化合物 (750 mg) をジエチルエーテル (15 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後 1.5 規定 *tert*-ブチルリチウム (3.5 ml) を加え 20 分間攪拌後、炭酸ガスを約 15 分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.75–1.78 (1H, m), 1.98–2.07 (1H, m), 2.50 (6H, s), 2.64–2.88 (5H, m).

[参考例 32] 2-アミノ-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-5-カルボン酸 *tert*-ブチル エステル

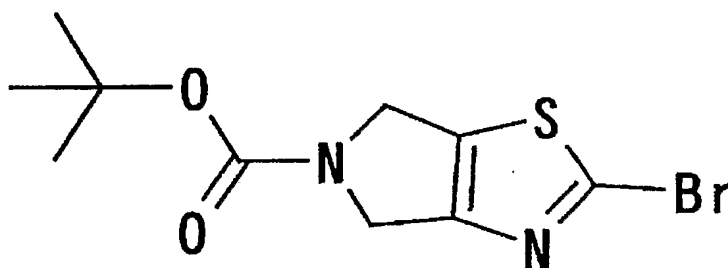


1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリドン (1.58 g) をシクロヘキサン (10 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (8.12 g)、ピロリジン (607 mg) を加え、ディーンスターク装置により脱水しながら 1.5 時間加熱還流した。上澄液を分取し、減圧下に濃縮した後、残さをメタノール (5 ml) に溶解し硫黄粉末 (274 mg) を加え、氷冷下 15 分間攪拌した。反応液にシアンアミド (377 mg) のメタノール溶液 (2 ml) をゆっくり滴下し室温で終夜攪拌した。さらに、2 時間加熱還流し、反応液を濃縮し

た後、塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：３９）で精製し、標題化合物（２４８ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  １．５０（９Ｈ，ｓ），４．３４－４．３７（１Ｈ，ｍ），４．４０－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．４９－４．５５（２Ｈ，ｍ），４．９９（２Ｈ，ｍ）。

〔参考例３３〕 ２－ブロモ－４，６－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ〔３，４－ｄ〕チアゾール－５－カルボン酸 *tert*-ブチル エステル



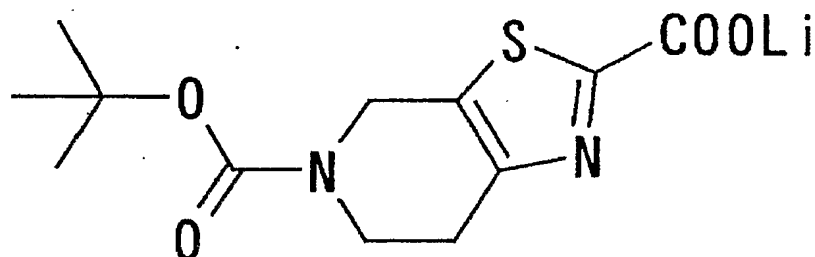
臭化第二銅（４４５ｍｇ）を $N,N$ -ジメチルホルムアミドに懸濁し、亜硝酸 *tert*-ブチル（２５６ｍｇ）を室温で滴下した。氷冷下で、参考例３２で得た化合物（４００ｍｇ）の $N,N$ -ジメチルホルムアミド溶液（１ｍｌ）を加えた後、反応液を６０℃で１．５時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよび飽和食塩水を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝１：４）にて精製し、標題化合物（１７４ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．５１（９Ｈ，ｓ），４．５２－４．５５（１Ｈ，ｍ），４．５７－４．６７（３Ｈ，ｍ）。

$\text{MS (FAB) } m/z$  : ３０５ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

〔参考例３４〕 ５－（*tert*-ブトキシカルボニル）－４，５，６，７－テト

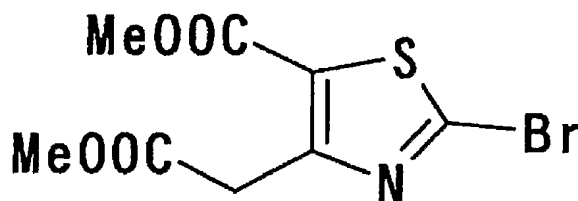
ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 10 と同様の方法で、参考例 7 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 2.69–2.77 (2H, m), 3.60–3.68 (2H, m), 4.51–4.58 (2H, m).

〔参考例 35〕 2-ブロモ-4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル

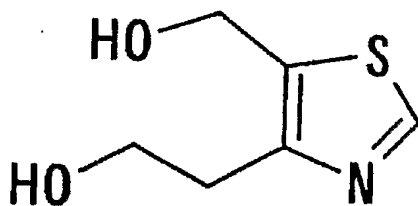


亜硝酸 tert-ブチル (15.5 g) のアセトニトリル (500 ml) 溶液に、氷冷下、臭化第二銅 (26.8 g) を一度に加えた。この反応液に、2-アミノ-5-メトキシカルボニル-4-チアゾール酢酸 メチル エステル (薬学雑誌、1966年、86巻、300頁) (23.0 g) のアセトニトリル溶液 (500 ml) を45分間で滴下し、氷冷下で1時間、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに10%塩酸およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:4)

により精製し、標題化合物（25.9 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.73 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.21 (2H, s).

[参考例36] 2-[5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-4-イル]-1-エタノール

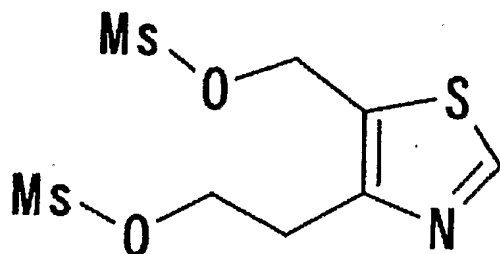


氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（9.03 g）のテトラヒドロフラン（500 ml）懸濁液に参考例35で得た化合物（23.4 g）のテトラヒドロフラン（500 ml）溶液を1時間かけて滴下した。さらに氷冷下で1時間攪拌した後、水（9 ml）、35%水酸化ナトリウム水溶液（9 ml）、水（27 ml）を順次加えて室温で1時間攪拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加えて攪拌後、不溶物をセライトろ過で除去し、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=7:93）で精製し、標題化合物（8.64 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.01 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.30 (1H, br. s), 3.57 (1H, br. s), 3.90 (2H, br. s), 4.75 (2H, br. s), 8.66 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 160 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

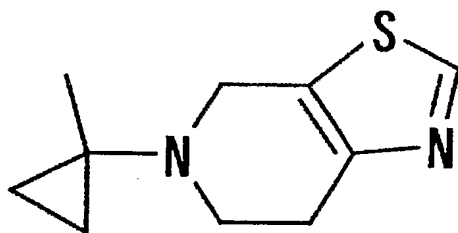
[参考例37] メタンスルホン酸 2-(5-{[(メチルスルホニル)オキシ]メチル}チアゾール-4-イル)エチル エステル



参考例 36 で得た化合物 (8.64 g) およびトリエチルアミン (45.4 ml) を塩化メチレン (500 ml) に溶解した溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で塩化メタンスルホニル (12.6 ml) の塩化メチレン溶液を 20 分間かけて滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 15 分間、 $0^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、水を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (13.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.28 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.44 (2H, s), 8.84 (1H, s).

[参考例 38] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



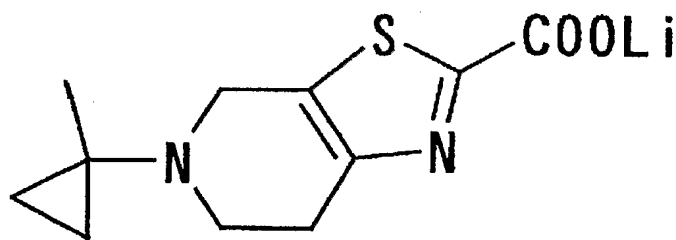
参考例 37 で得た化合物 (4.46 g) を含む塩化メチレン (20 ml) に、氷冷下、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩 (J. Org. Chem., 1989 年, 54 巻, 1815 頁) (1.89 g) を加えて室温で終夜攪拌した。さらに、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩 (1.89 g) を追加して、室温で 20 時間、さらに加熱還流して 5 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンお

よび水を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：４９）で精製し、標題化合物（９４４ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.40–0.50 (2H, m), 0.68–0.73 (2H, m), 1.16 (3H, s), 2.88–2.94 (2H, m), 3.03 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.89 (2H, br. s), 8.60 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 195 ( $M+H$ ) $^+$ .

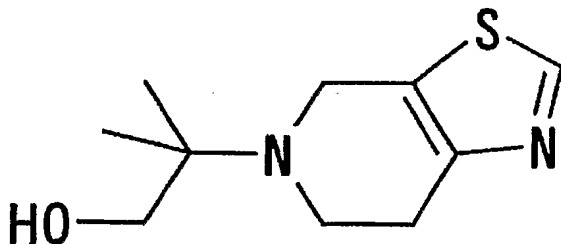
[参考例 39] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 と同様の方法で、参考例 38 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.39 (2H, br. s), 0.56 (2H, br. s), 1.10 (3H, br. s), 2.66 (2H, br. s), 2.89 (2H, br. s), 3.75 (2H, br. s).

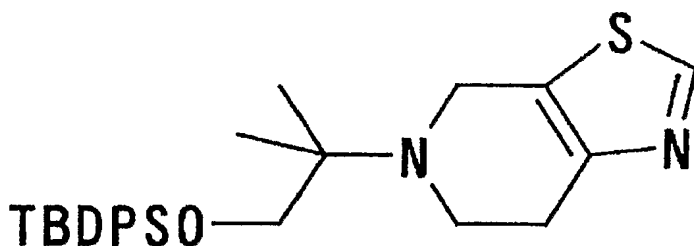
[参考例 40] 2-[6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]-2-メチル-1-プロパノール



参考例 38 と同様の方法により、参考例 37 で得た化合物および 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (6H, s), 2.91 (4H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 8.63 (1H, s).

[参考例 41] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



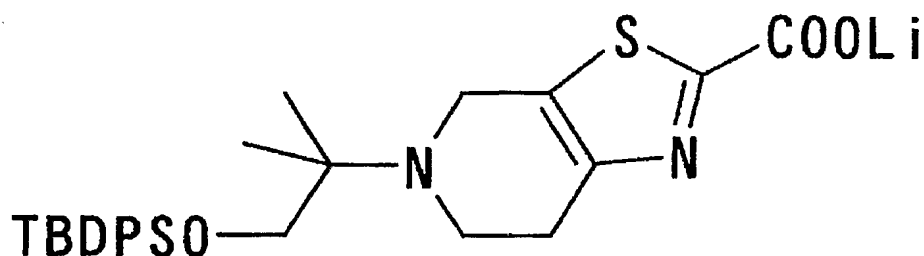
参考例 40 で得た化合物 (1.24 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、室温で tert-ブチルクロロジフェニルシラン (1.93 g) およびイミダゾール (994 mg) を加えて終夜攪拌した。反応液に水およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 1:2) で精製し、標題化合物 (2.46 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.15 (6H, s), 2.83-2.90 (2H, m), 2.93-3.00 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.35-7.48 (6H, m), 7.63-7.70 (4H, m), 8.58 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 451 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 42] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

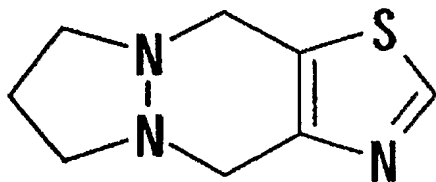




参考例 5 と同様の方法で、参考例 41 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.11 (6H, s), 2.55–2.65 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.80 (2H, br. s), 7.40–7.52 (6H, m), 7.60–7.65 (4H, m).

[参考例 43] 4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン



1) 室温で 4, 5-ジメチルチアゾール (5.00 g)、N-ブロモコハク酸イミド (15.7 g) および  $\alpha, \alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル (362 mg) を二塩化エチレン (500 ml) に溶解させ、1 時間加熱還流した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル = 1:4) で精製し、4, 5-ビス (ブロモメチル) チアゾール (5.24 g) を得た。

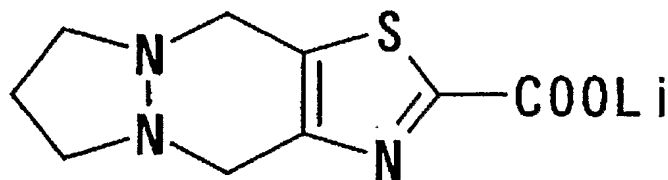
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.64 (2H, s), 4.74 (2H, s), 8.75 (1H, s).

2) 氷冷下、4, 5-ビス (ブロモメチル) チアゾール (1.37 g) および 1,

2-トリメチレンヒドラジン 塩酸塩 (WO 9 5 3 2 9 6 5) (732 mg) をエタノール (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (2.82 ml) を5分間で滴下した。室温で2時間攪拌した後、溶媒を留去し、残さに塩化メチレン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=3：47) で精製し、標題化合物 (358 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.10–2.25 (2H, m), 3.01 (4H, br. s), 3.95 (2H, s), 3.99 (2H, br. s), 8.64 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 182 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

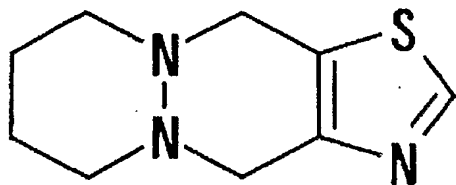
[参考例44] 4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例5と同様の方法で、参考例43で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.90–2.10 (2H, m), 2.60–3.10 (4H, br. s), 3.65–4.00 (4H, m).

[参考例45] 4, 6, 7, 8, 9, 11-ヘキサヒドロピリダジノ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン

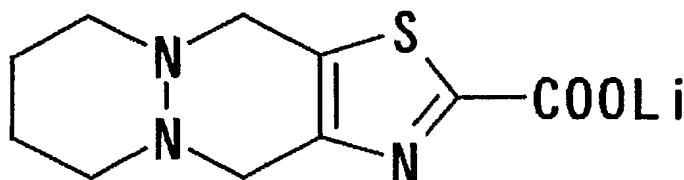


参考例 43 と同様の方法で、参考例 43 の 1) で得た 4, 5-ビス (ブromoメチル) チアゾール (2. 20 g) および 1, 2-テトラメチレンヒドラジン 塩酸塩 (US 5726126) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 77 (4H, br. s), 2. 20–3. 50 (4H, br), 3. 92 (4H, br. s), 8. 65 (1H, s).

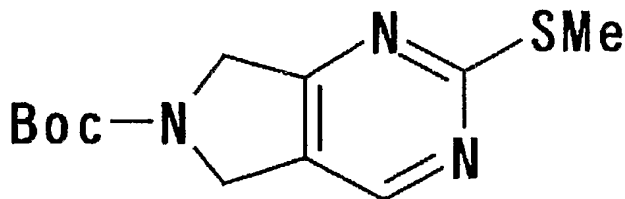
MS (FAB)  $m/z$ : 196 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 46] 4, 6, 7, 8, 9, 11-ヘキサヒドロピリダジノ [1, 2-a] チアゾロ [4, 5-d] ピリダジノ-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 と同様の方法で、参考例 45 で得た化合物から標題化合物を得た。

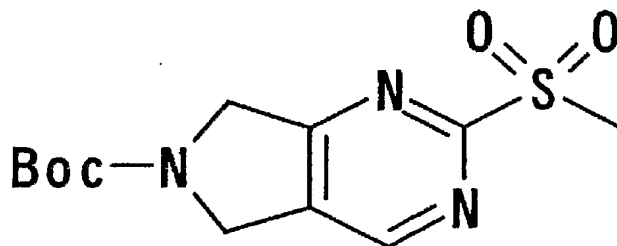
[参考例 47] 2-(メチルスルファニル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリドン (4.57 g) を室温にてN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (30 ml) を加え、140℃で1時間加熱した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加えて析出した黄色粉末をろ取し、これをエタノール (100 ml) に溶解させ、溶液に室温にてメチルイソチオ尿素 硫酸塩 (9.24 g) およびナトリウムエトキシド (4.52 g) を加え、24時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水およびジエチルエーテルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1：99) で精製し、標題化合物 (1.10 g) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51 (9H, s), 2.57 (3H, m), 4.15-4.45 (4H, m), 8.39 (1/2H, s), 8.43 (1/2H, s).

MS (FAB) m/z: 268 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例48] 2-(メチルスルホニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル

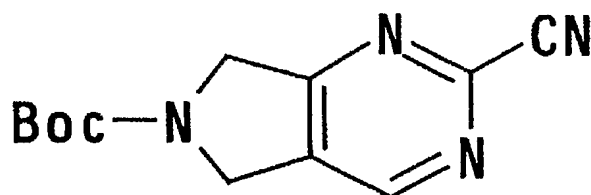


参考例47で得た化合物 (1.08 g) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に、氷冷下m-クロロ過安息香酸 (1.99 g) を加え5時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え、分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて、析出した粉末をろ取、標題化合物 (1.09 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 3.36 (3H, m), 4.77–4.90 (4H, m), 8.77 (1/2H, s), 8.81 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 300 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例49] 2-シアノ-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル

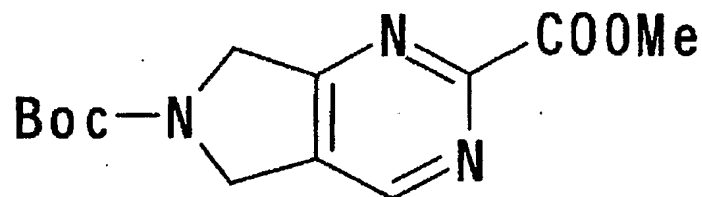


参考例48で得た化合物 (1.05 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム (1.04 g) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウムを加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=20:1) で精製し、標題化合物 (776 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 4.70–4.85 (4H, m), 8.68–8.77 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 247 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例50] 5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 6-ジカルボン酸 6-(tert-ブチル) 2-メチル エステル

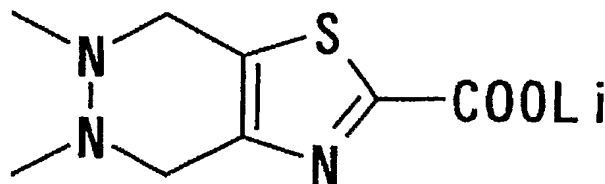


参考例 49 で得た化合物 (776 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、室温にて、濃塩酸 (5 ml) を加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール (10 ml) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (2.20 ml) およびジ-tert-ブチルジカーボナート (1.37 g) を加え1時間攪拌した。減圧下濃縮し、塩化メチレンおよび飽和食塩水を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=3：97) で精製し、標題化合物 (317 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.75–4.85 (4H, m), 8.81 (1/2H, s), 8.85 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 280 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 51] 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例 43 の 1) で得た 4,5-ビス (ブロモメチル) チアゾール (600 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、氷冷下に 1,2-ジメチルヒドラジ

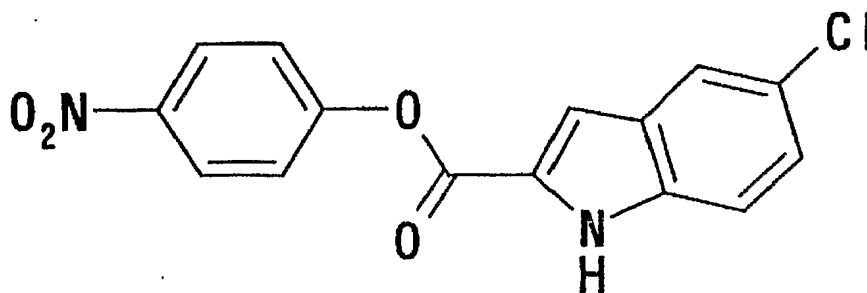
ン 塩酸塩 (294 mg) を加えた後、トリエチルアミン (1.23 ml) を一度に加えて室温で30分間、50℃で30分間攪拌した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1：19) で精製し、5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-d] ピリダジン (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br. s), 8.68 (1H, s).  
 $\text{MS (FAB)}$   $m/z$ : 170 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 参考例5と同様の方法で、5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [4,5-d] ピリダジンから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.66 (2H, br. s), 3.88 (2H, br. s).

[参考例52] 5-クロロインドール-2-カルボン酸 4-ニトロフェニル エステル



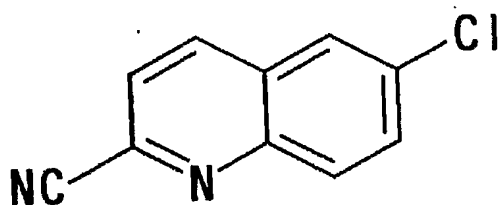
5-クロロインドール-2-カルボン酸 (20 g) を塩化メチレン (1500 ml) に懸濁し、N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) を加えた後、塩化チオニル (11 ml) を室温で滴下した。反応液を一晩加熱還流した後、減圧下濃縮した。残さを塩化メチレン (1000 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84.7 ml) を氷冷下で加えた後、p-ニトロフェノール (14.2 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸 エチル エステル

と0.2規定塩酸を加え、分液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下留去し標題化合物(29.9g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35 (1H, dd,  $J=9.0, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.39–7.42 (2H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 8.35 (2H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, br. s).

MS (FD)  $m/z$ : 316 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例53] 6-クロロ-2-キノリンカルボニトリル



6-クロロキノリン(2.50g)を塩化メチレン(25ml)に溶解し、氷冷下m-クロロ過安息香酸(3.71g)を加えて室温で1時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを塩化メチレン(40ml)に溶解し、シアン化トリメチルシリル(2.0ml)、塩化N,N-ジメチルカルバモイル(1.50ml)を加えて9時間加熱還流した。さらにシアン化トリメチルシリル(1.0ml)、塩化N,N-ジメチルカルバモイル(0.80ml)を加えて16時間加熱還流後、塩化メチレンで希釈して10%炭酸カリウム水溶液(40ml)を加えて30分間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さに塩化メチレンを加え、析出した結晶をろ取し、標題化合物(1.77g)を得た。さらに母液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)で精製して、標題化合物

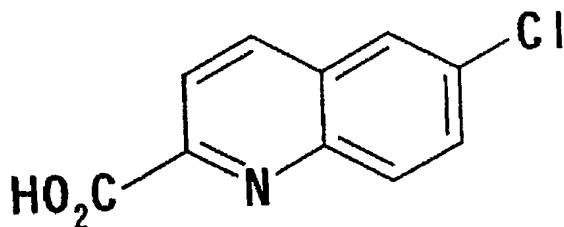


(0.80 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.94 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 189 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 5 4] 6-クロロ-2-キノリンカルボン酸

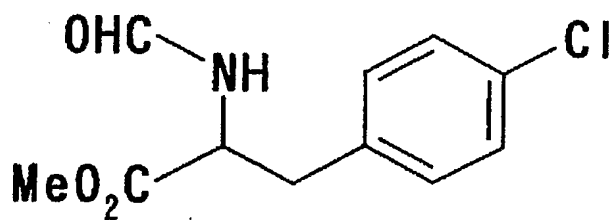


参考例 5 3 で得た化合物 (1.73 g) を濃塩酸 (40 ml) に溶解し、19 時間加熱還流した。室温まで下げ、析出物をろ取した後、水洗し、標題化合物 (1.81 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.87 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.10–8.20 (2H, m), 8.24 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 208 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 5 5] 3-(4-クロロフェニル)-2-(ホルミルアミノ)プロピオン酸 メチル エステル

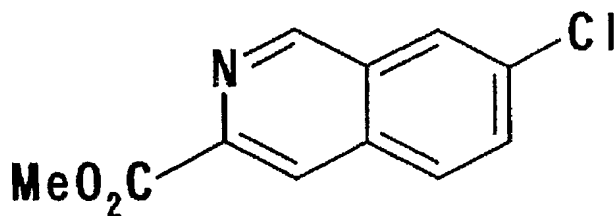


(±) - (4-クロロフェニル) アラニン メチル エステル 塩酸塩 (2.00 g) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.60 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.23 g)、N-メチルモルホリン (1.90 ml)、ギ酸 (0.30 ml) を加えて15分間攪拌した。さらにギ酸 (0.30 ml) を加えて15分間攪拌する操作を3回繰り返した後、塩化メチレンで反応液を希釈した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=40:1) で精製し、標題化合物 (1.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.10 (1H, dd,  $J=13.9, 5.6\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, dd,  $J=13.9, 5.9\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.95 (1H, m), 6.07 (1H, br), 7.05 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 242 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例56] 7-クロロ-3-イソキノリンカルボン酸 メチル エステル



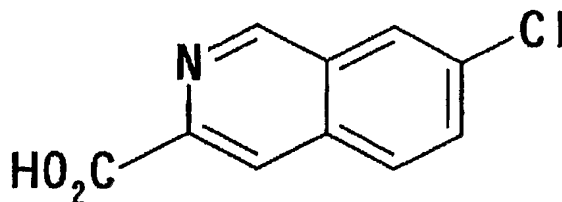
参考例55で得た化合物 (1.45 g) を塩化メチレン (40 ml) に溶解し、オキサリルクロリド (0.57 ml) を滴下した。室温にて30分間攪拌後、外温約-10℃にて第二塩化鉄 (1.17 g) を加えて室温にて4日間攪拌した。

1規定塩酸を加え、塩化メチレンで希釈して有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをメタノール (38 ml) に溶解し、濃

硫酸（2 ml）を加えて20時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1→酢酸 エチル エステル）で精製し、標題化合物（0.25 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.07 (3H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 9.28 (1H, s).

[参考例57] 7-クロロ-3-イソキノリンカルボン酸 塩酸塩

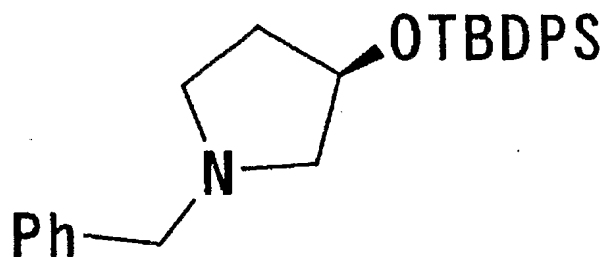


参考例56で得た化合物（0.23 g）を濃塩酸（10 ml）に溶解して18時間加熱還流した。反応液の温度を室温まで下げ、析出物を濾取後、水洗し、標題化合物（0.21 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.96 (1H, m), 8.29 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.45 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 208 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例58] (3R)-1-ベンジル-3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ピロリジン

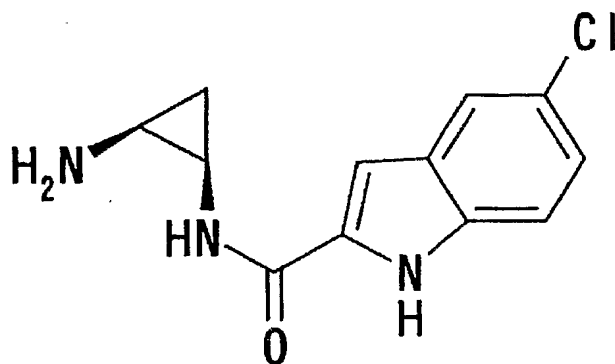


(3R)-1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン (500  $\mu$ l) およびイミダゾール (466 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、氷冷下 *tert*-ブチルジフェニルシリルクロリド (1.57 ml) を加えて、室温で9日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび水を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル エステル=3：1) に付し、標題化合物 (1.27 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (9H, s), 1.70–1.85 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.45–2.65 (3H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 3.50–3.70 (2H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 7.20–7.45 (11H, m), 7.60–7.70 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 416 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例59] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロプロピル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド

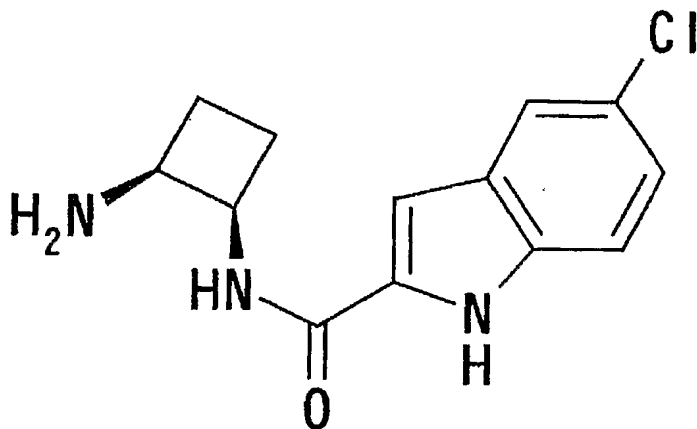


c i s - 1, 2 - シクロプロパンジアミン 塩酸塩 (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 4723-4732頁) (405mg) および5-クロロインドール-2-カルボン酸 (546mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (377mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (642mg)、およびジイソプロピルエチルアミン (1.95ml) を室温にて加え、50時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮後、塩化メチレン (50ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200ml) を加え、析出した無色固体を濾別した。濾液を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 100:7 → 10:1) で精製し、標題化合物 (110mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.44 (1H, dd,  $J=10.7, 4.4\text{Hz}$ ), 1.11 (1H, dd,  $J=14.0, 7.4\text{Hz}$ ), 2.63-2.70 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.97 (1H, br. s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.9, 1.8\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 9.32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 250 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 60] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロブチル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド

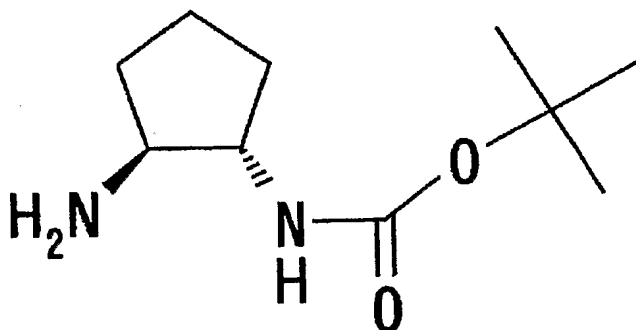


参考例 59と同様の方法で、cis-1, 2-シクロブタンジアミン 塩酸塩 (J. Am. Chem. Soc., 1942年, 64巻, 2696-2700頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55-2.20 (4H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 264 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 61] (1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロペンチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

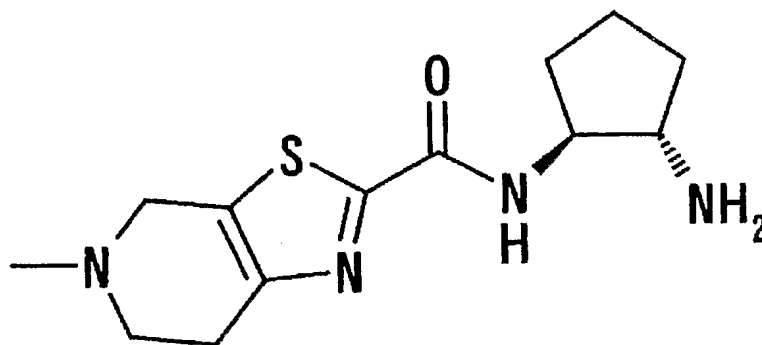


(±)-trans-1,2-シクロペンタンジアミン (WO 98/30574) (692mg) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、0℃で、トリエチルアミン (1.1ml)、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシミノ)-2-フェニルアセトニトリル (493mg) を加え、0℃で1時間攪拌した。その後、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシミノ)-2-フェニルアセトニトリル (493mg) を追加し、室温で7時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) で精製し、標題化合物 (395mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.40 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.59-1.77 (2H, m), 1.92-2.08 (1H, m), 2.10-2.17 (1H, m), 2.98 (1H, q, J=7.2Hz), 3.48-3.53 (1H, m), 4.49 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z : 201 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例62] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロペンチル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 61 で得た化合物 (175 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩 (純度 90%, 258 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (252 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (60 mg) を加え室温で 2 日間攪拌した。溶媒をポンプで減圧下留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=47:3) で精製した。得られた淡黄色油状物を塩酸エタノール (5 ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸 エチル エステルを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残さに酢酸

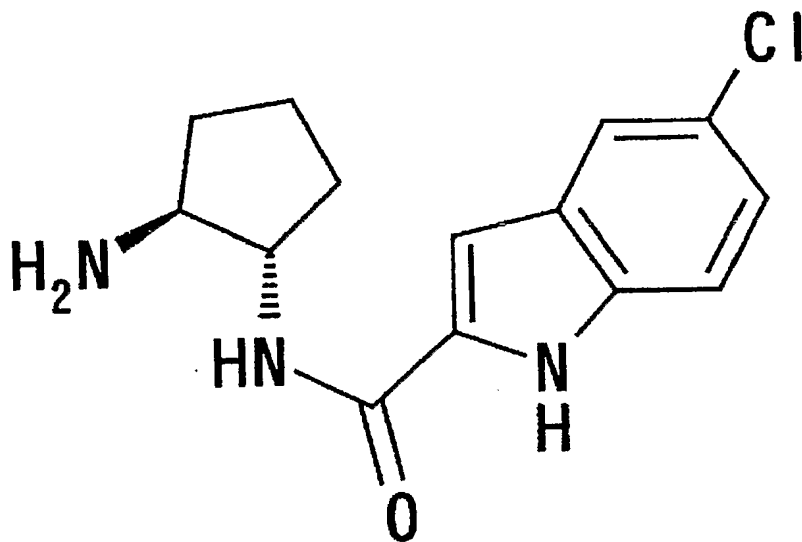
エチル エステルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (120 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.63–1.73 (4H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.09–3.14 (1H, m), 3.25–3.70 (4H, m), 4.27–4.32 (1H, m), 4.42–4.46 (1H, m), 4.68–4.71 (1H, m), 8.20–8.23 (3H, m), 9.09 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.82–12.01 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 281 ( $M+H$ ) $^+$ .



[参考例 6 3] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロペンチル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



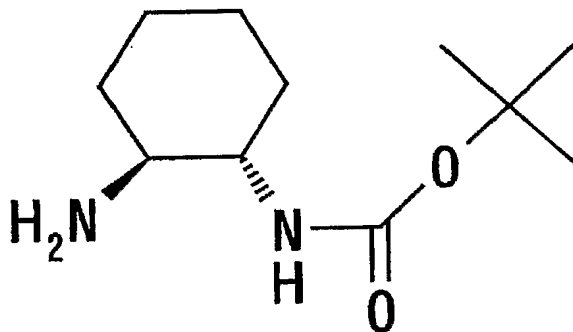
参考例 6 1 で得た化合物 (1.40 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (1.64 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.68 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (473 mg) を加え、室温で 2 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、沈殿物をろ取した。沈殿物を酢酸 エチルエステル、塩化メチレン、メタノールで洗浄した。一方、ろ液を分液して有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=19：1) で精製し淡黄色の固体を得た。この淡黄色の固体とろ取により得た沈殿をあわせて塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、沈殿をろ取した。ろ液の有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液にろ取した沈殿を加え、さらに 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加えて溶媒を減圧下に留去した。残さに

塩化メチレン (10 ml) と 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を加えて再び溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸 エチル エステルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (1.83 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.75 (4H, m), 2.05–2.10 (2H, m), 3.49 (1H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.27 (4H, quintet,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.24 (3H, br. s), 8.85 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.91 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 278 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 64] (1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



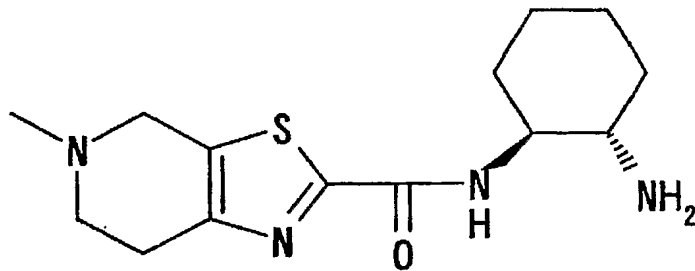
参考例 61 と同様な方法で、(±)-trans-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

m. p. 79–81°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05–1.34 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.68–1.75 (2H, m), 1.92–2.02 (2H, m), 2.32 (1H, dt,  $J=10.3, 3.9\text{ Hz}$ ), 3.08–3.20 (1H, m), 4.50 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 215 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 65] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (および塩酸塩)



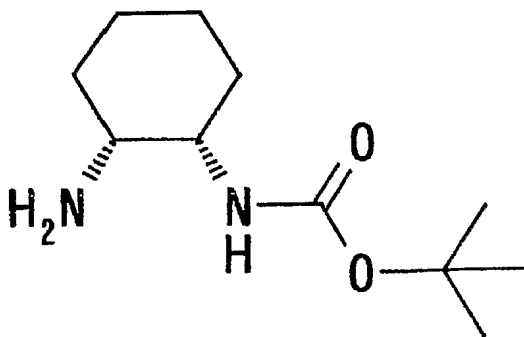
参考例 62 と同様な方法で、参考例 64 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.10-1.80 (7H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.00-3.20 (3H, m), 3.63 (2H, br. s), 3.72-3.88 (1H, m), 4.61 (2H, br. s), 7.98 (3H, s), 8.89 (1H, d, J=9.2 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  : 295 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

同様にして、塩酸塩を得た。

[参考例 66] (1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

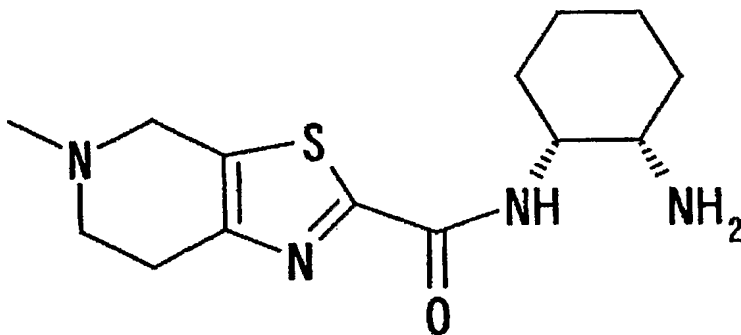


参考例 6 1 と同様な方法で、cis-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–1.70 (17H, m), 2.98–3.05 (1H, m), 3.60 (1H, br. s), 4.98 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 6 7] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (およびトリフルオロ酢酸塩)



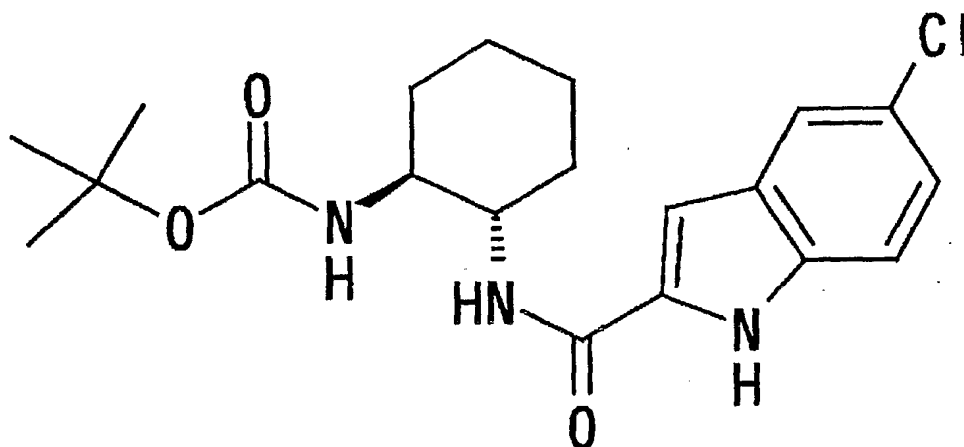
参考例 6 2 と同様な方法で、参考例 6 6 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.90 (8H, m), 2.92 (3H, s), 3.05–3.79 (5H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.34–4.79 (2H, m), 8.01–8.34 (3H, m), 8.30–8.49 (1H, m), 11.90–12.30 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 295 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

同様にして、トリフルオロ酢酸塩を得た。

[参考例 6 8] (1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

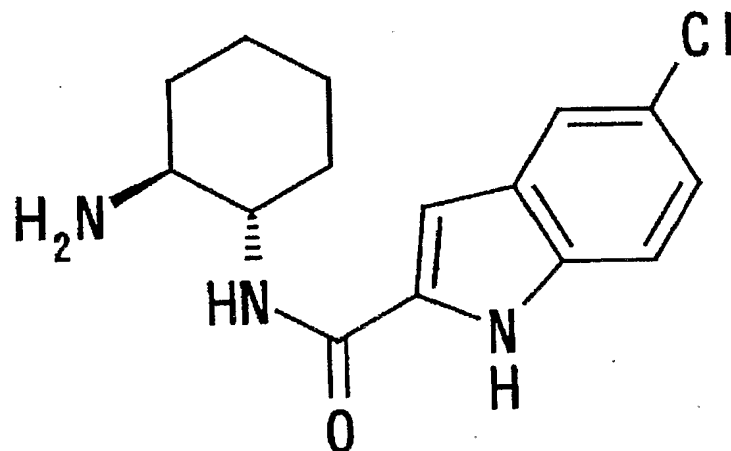


参考例 64 で得た化合物 (3.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (2.88 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (2.08 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.95 g) を室温にて加えた。3 日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml)、および水 (150 ml) を加え、生じた無色沈殿を濾取後、乾燥し、標題化合物 (5.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.10–1.45 (4H, m), 1.21 (9H, s), 1.68 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 1.86 (2H, t,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 3.22–3.42 (1H, m), 3.69 (1H, br. s), 6.66 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.73 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 69] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

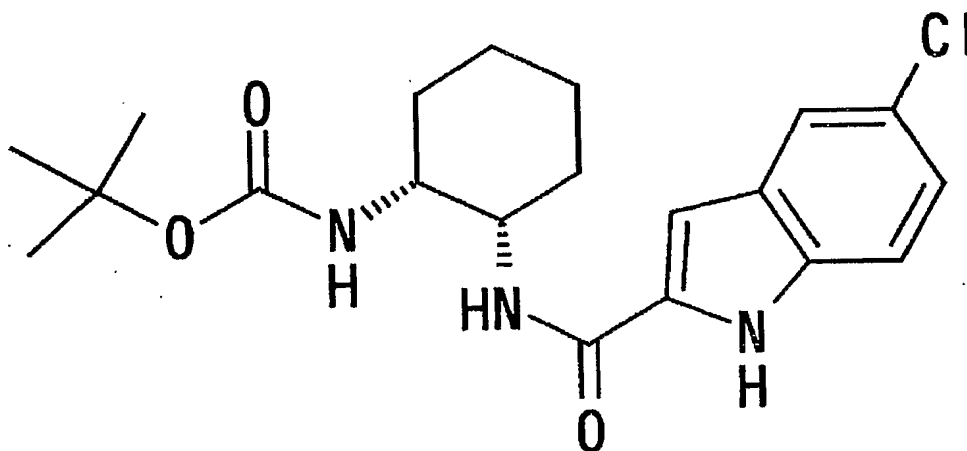


参考例 68 で得た化合物 (5.18 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に塩酸エタノール溶液 (100 ml) を室温にて加えた。2 日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (300 ml) を加え、生じた無色沈殿を濾取後、乾燥し、標題化合物 (4.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.36 (2H, m), 1.36–1.50 (2H, m), 1.60 (2H, br. s), 1.90 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2.07 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 3.06 (1H, br. s), 3.83–3.96 (1H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 8.00 (3H, br. s), 8.60 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.86 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 292 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 70] (1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

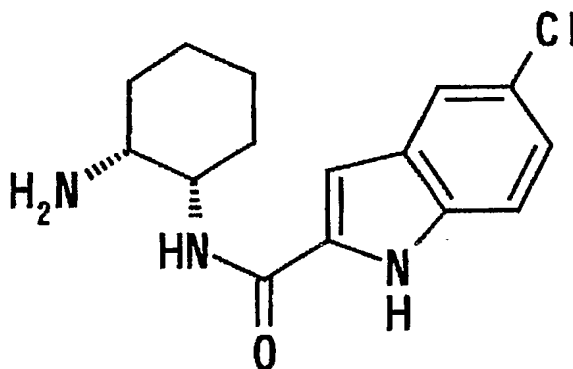


参考例 68 と同様の方法で、参考例 66 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.45 (11H, m), 1.45–1.70 (4H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 3.76 (1H, br. s), 4.08 (1H, br. s), 6.64 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, br. s).

$\text{MS}^+(\text{ESI})\text{ } m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 71] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

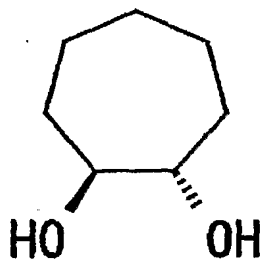


参考例 69 と同様の方法で、参考例 70 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.50 (2H, m), 1.55–1.95 (6H, m), 3.41 (1H, br. s), 4.32 (1H, br. s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.45 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60–7.90 (4H, m), 8.17 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 11.91 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 292 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 72] (1*R*\*, 2*R*\*)-1, 2-シクロヘプタンジオール



シクロヘプテン (3.85 g) を 30% 過酸化水素水 (45 ml) と 88% ぎ酸 (180 ml) に少量ずつ加え、40–50℃ で 1 時間攪拌後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに 35% 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした。これを 40–50℃ で 10 分間攪拌した後、酢酸 エチル エステルを加えて分液し、水層から酢酸

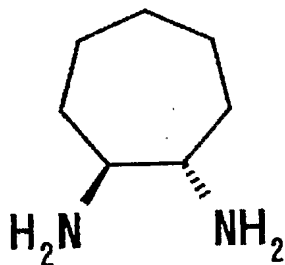
エチル エステルで抽出操作を 4 回行った。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (4.56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44–1.56 (6H, m), 1.63–1.70 (2H, m), 1.83–1.91 (2H, m), 2.91 (2H, br. s), 3.40–3.44 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 131 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 73] (1*R*\*, 2*R*\*)-1, 2-シクロヘプタンジアミン 塩酸塩





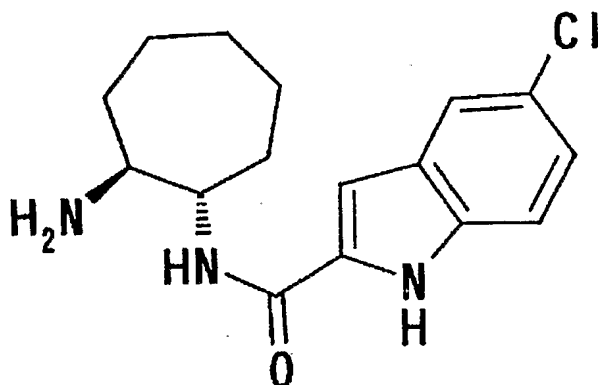
参考例 7 2 で得た化合物 (4.56 g) を塩化メチレン (35 ml) に溶解し、トリエチルアミン (29 ml) を加え  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。ここにメタンシルホニルクロリド (8.13 ml) を滴下した。塩化メチレン (10 ml) を追加し、同温で 20 分間攪拌した後、 $0^{\circ}\text{C}$  で 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (90 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (13.65 g) を加え、 $65^{\circ}\text{C}$  で 18 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル、水を加えて分液し、ジエチルエーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。

これをエタノール (70 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%水分含有、4 g) を加え、水素 (3.5 気圧) 雰囲気下で 4 日間攪拌した。10%パラジウム炭素をろ過し、濾液に 1 規定塩酸エタノール溶液 (70 ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。これをメタノールに溶解し、酢酸 エチル エステルを加え、再び溶媒を減圧下留去した。生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (3.57 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 1.44 (4H, br. s), 1.73–1.81 (6H, m), 3.43 (2H, br. s), 8.63 (6H, br. s).  
 MS (ESI)  $m/z$ : 129 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

[参考例 7 4] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘプチル]-5-ク

クロインドルー 2-カルボキサミド

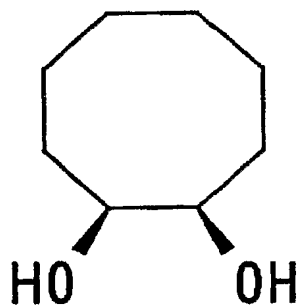


参考例 59 と同様な方法で、参考例 73 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.49–1.52 (4H, m), 1.72–1.91 (6H, m), 4.04–4.10 (1H, m), 7.17–7.23 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, br. s), 8.75 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.89 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 306 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 75] (1R\*, 2S\*)-1, 2-シクロオクタジオール



シクロオクテン (4.41 g) をアセトニトリル (45 ml) と水 (15 ml) に溶解し、N-メチルモルホリン N-オキシド (5.15 g)、マイクロカプセル化四酸化オスミウム (1 g, 10% 四酸化オスミウム含有) を加え、40–50℃ で 21 時間攪拌した。不溶のマイクロカプセル化オスミウムを濾去し、

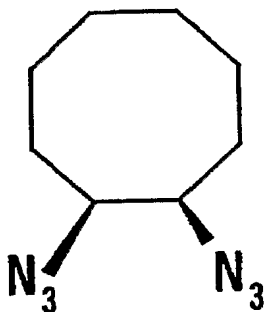
アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルフラッシュ  
カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸

エチル エステル＝1：1）で精製し、標題化合物（4.97 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48–1.58 (6H, m), 1.64–1.75 (4H, m), 1.86–1.96 (2H, m), 2.28 (2H, d,  $J$   
=2.9 Hz), 3.90 (2H, d,  $J$ =8.3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 145 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

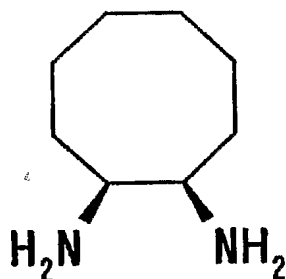
[参考例76] (1R\*, 2S\*)-1, 2-ジアジドシクロオクタン



cis-1, 2-シクロオクタンジオール（4.82 g）を塩化メチレン（60 ml）に溶解し、トリエチルアミン（27.7 ml）を加え、容器内をアルゴン置換した後、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、塩化メタンスルホニル（7.7 ml, 100 mmol）を滴下した。同温で延べ1時間攪拌した後、 $0^\circ\text{C}$ で1時間攪拌後、反応液に水を加え分液し、有機層を水、0.5規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをN, N-ジメチルホルムアミド（80 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（13.0 g）を加え、 $65^\circ\text{C}$ で19時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル、水を加えて分液し、ジエチルエーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチルエステル＝6：1）で精製し、標題化合物（4.85 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49–1.64 (6H, m), 1.67–1.78 (2H, m), 1.81–1.97 (4H, m), 3.74–3.76 (2H, m).

[参考例 77] (1R\*, 2S\*)-1, 2-シクロオクタンジアミン 塩酸塩

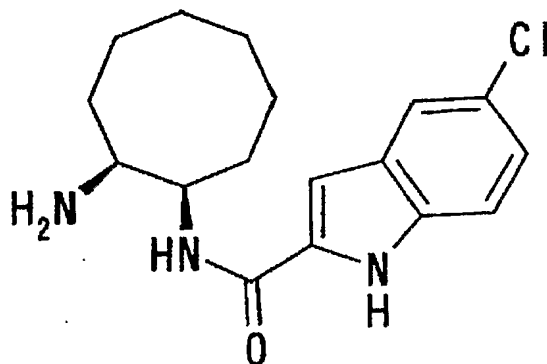


参考例 76 で得た化合物 (4.85 g) をエタノール (55 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%水分含有、3.0 g) を加え、水素 (4.5 気圧) 雰囲気下で 21 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液に 1 規定塩酸エタノール溶液 (50 ml) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルエステルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (4.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 1.51 (6H, br. s), 1.69 (2H, br. s), 1.79–1.99 (4H, m), 3.68–3.70 (2H, m), 8.66 (6H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 143 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

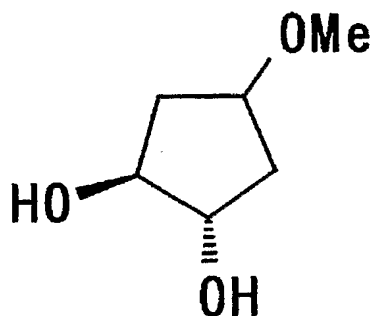
[参考例 78] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロオクチル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



参考例 59 と同様な方法で、参考例 77 で得た化合物から標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 320 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 79] (1R\*, 2R\*)-4-メトキシ-1, 2-シクロペンタンジオール (4位の立体異性体の混合物)



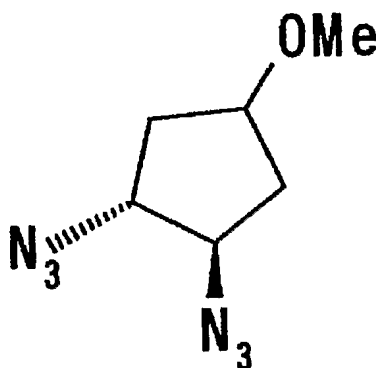
3-シクロペンテン-1-オール (1.68 g) およびヨウ化メチル (1.25 ml) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した溶液に 60% 水素化ナトリウム (800 mg) を氷冷下で少しずつ加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を氷冷下減圧下留去して、粗製の 4-メトキシ-1-シクロペンテンを得た。

得られた 4-メトキシ-1-シクロペンテンに室温で 88% ギ酸 (90 ml) および 30% 過酸化水素 (3.17 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残さに 35% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液をアルカ

り性にし、50℃で10分間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1：19）で精製し、標題化合物（1.21g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.85 (2H, m), 2.15–2.30 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.90–4.00 (2H, m), 4.26 (1H, br. s).

[参考例80] (1R\*, 2R\*)-1, 2-ジアジド-4-メトキシシクロペンタン（4位の立体異性体の混合物）

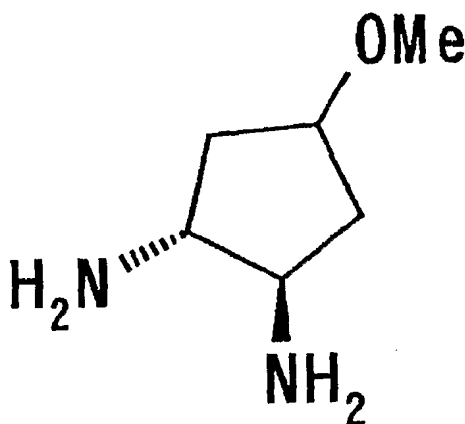


参考例79で得た化合物（1.21g）およびトリエチルアミン（7.66ml）を塩化メチレン（20ml）に溶解し、-78℃で塩化メタンスルホン（2.13ml）を20分間かけて滴下した。滴下終了後、0℃まで昇温して80分間攪拌し粗製の(1R\*, 2R\*)-1, 2-ビス（メタンスルホンオキシ）-4-メトキシシクロペンタンを得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド（20ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（3.57g）を加えて65℃で22時間加熱攪拌した。さらにアジ化ナトリウム（3.57g）を加えて70℃で2日間攪拌した。反応液を放冷し、水およびジエチルエーテルで分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル=2：1）で精製し、標

題化合物 (584mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.80 (2H, m), 2.05–2.18 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.55–3.65 (1H, m), 3.75–3.90 (2H, m).

[参考例81] (1R\*, 2R\*)-4-メトキシ-1,2-シクロペンタンジアミン 塩酸塩 (4位の立体異性体の混合物)

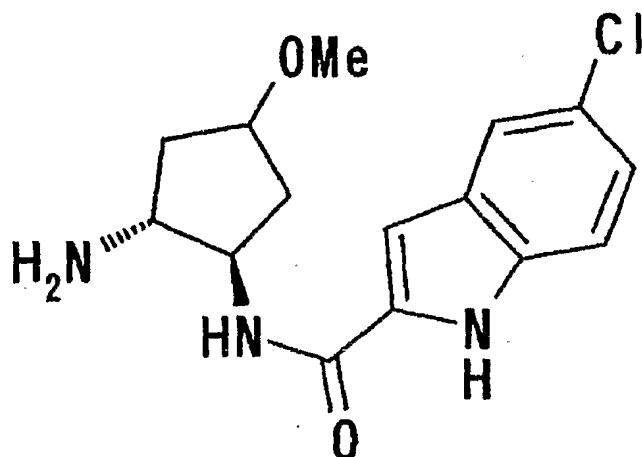


参考例80で得た化合物 (584mg) をエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素 (321mg) を加えて常温常圧で2日間水素添加した。触媒をろ去した後、濃縮し、残さに1規定塩酸エタノール溶液および酢酸 エチル エステルを加えて濃縮して標題化合物 (488mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72–1.83 (1H, m), 1.91–2.03 (1H, m), 2.07–2.18 (1H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.55–3.75 (2H, br), 3.85–3.95 (1H, m), 8.60–8.90 (6H, br).

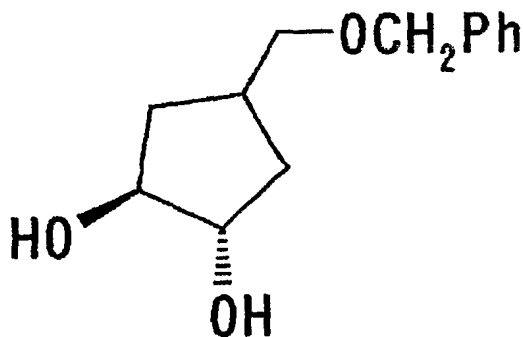
MS (ESI)  $m/z$ : 261 ( $2\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[参考例82] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノ-4-メトキシシクロペンチル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (4位の立体異性体の混合物)



参考例 81 で得た化合物 (470 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.966 ml) および 5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェニル エステル (805 mg) を加えて室温で 4 日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) で精製して標題化合物 (268 mg) を得た。

[参考例 83] (1R\*, 2R\*)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-1,2-シクロペンタンジオール (4 位の立体異性体の混合物)



参考例 79 と同様の方法により、4-ヒドロキシメチル-1-シクロペンテン (J. Heterocycl. Chem., 1989 年, 26 巻, 451 頁) をベンジルブロマイドを用いてベンジル化した後、ギ酸-過酸化水素により標題化

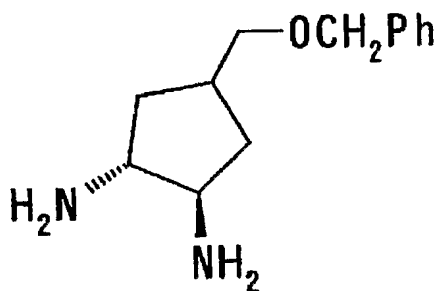


合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.89 (1H, br. s), 4.08 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 7.27–7.39 (5H, m).

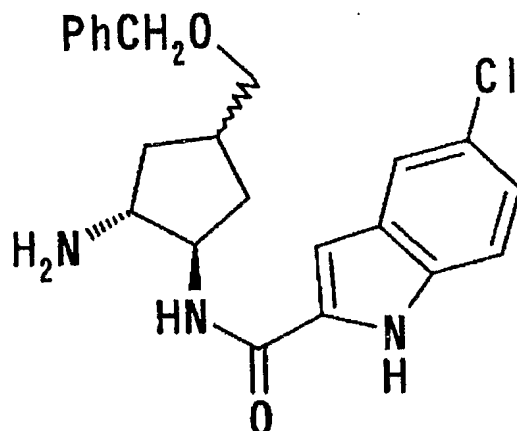
MS (FAB)  $m/z$ : 223 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例84] (1R\*, 2R\*)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-1,2-シクロペンタンジアミン (4位の立体異性体の混合物)



参考例80と同様の方法により、参考例83で得た化合物 (から (1R\*, 2R\*)-4-ベンジルオキシメチル-1,2-ジアジドシクロペンタンを得た。精製することなく、参考例81と同様の方法にて標題化合物を得た。

[参考例85] N-{(1R\*, 2R\*)-2-アミノ-4-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロペンチル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (4位の立体異性体の混合物)

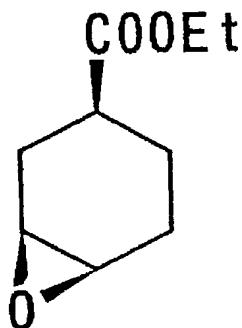


参考例 59 と同様の方法で、参考例 84 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.07–1.15 (0.5H, m), 1.26–1.35 (0.5H, m), 1.47–1.55 (0.5H, m), 1.61–1.79 (1H, m), 1.83–1.92 (0.5H, m), 1.99–2.10 (0.5H, m), 2.12–2.20 (0.5H, m), 2.27–2.40 (1H, m), 3.10–3.20 (1H, m), 3.33–3.39 (2H, m), 3.81–3.92 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.13–7.20 (2H, m), 7.22–7.39 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.34 (1H, t, J=7.1 Hz).

MS (FAB) m/z : 398 (M+H)<sup>+</sup>.

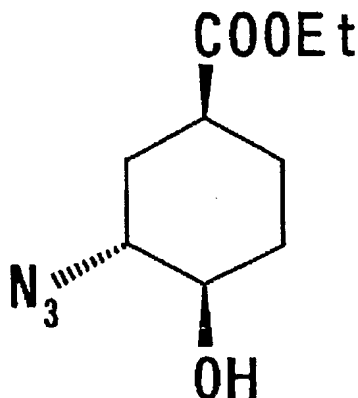
[参考例 86] (1R\*, 3R\*, 6S\*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 エチル エステル



(1R\*, 4R\*, 5R\*)-4-エトキシカルボキシル-6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン (J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 8687頁) (14.3 g) をエタノール (130 ml) に溶解し、氷冷下2規定水酸化ナトリウム水溶液 (34.5 ml) を加えた後、室温で7時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加えて塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 83:17) で精製し、標題化合物 (6.54 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.71-1.82 (1H, m), 2.08-2.28 (4H, m), 3.16 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1 Hz).

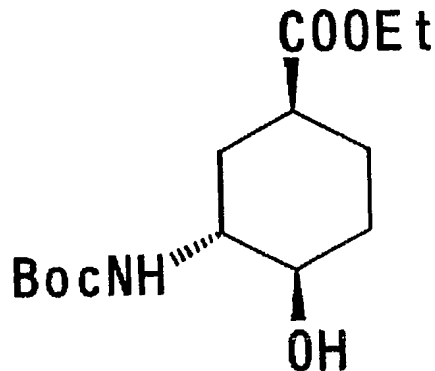
[参考例87] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 86 で得た化合物 (13.6 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶かし、室温にて塩化アンモニウム (6.45 g)、アジ化ナトリウム (7.8 g) を順次加えた後、75℃で12時間攪拌した。溶媒を3分の1程度まで濃縮し、水および酢酸 エチル エステルで希釈し、3分間攪拌した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル：ヘキサン=1：4) で精製し、標題化合物 (15.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.37–1.67 (2H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.04–2.18 (2H, m), 2.32–2.43 (1H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 3.40–3.60 (2H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

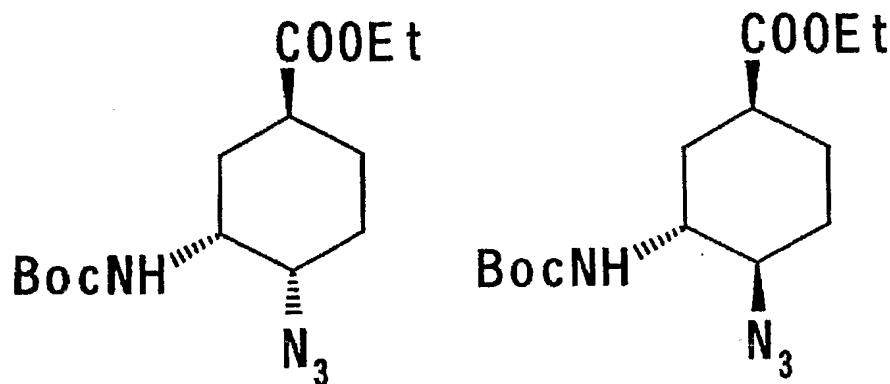
[参考例 88] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 87 で得た化合物 (100 mg) および *tert*-ブチルジカルボナート (133 mg) を酢酸 エチル エステル (12 ml) に溶解し、触媒量の 10% パラジウム炭素を加え、水素気流下室温で 12 時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (145 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.45 (9H, s), 1.38–1.57 (2H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.05–2.17 (1H, m), 2.29–2.39 (2H, m), 2.61–2.68 (1H, m), 3.25–3.66 (3H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.53 (1H, br. s).

[参考例 89] ( $1R^*$ ,  $3S^*$ ,  $4R^*$ ) - 4-アジド-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルおよび ( $1R^*$ ,  $3S^*$ ,  $4S^*$ ) - 4-アジド-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 88 で得た化合物 (16 g) およびトリエチルアミン (38 ml) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、同温にて塩化メタンスルホン (13 ml) を滴下した。同温にて 15 分間攪拌した後、 $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温し 30 分間、さらに室温で 2 時間攪拌した。0.1 規定塩酸を加え塩化メチレンで希釈した後、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の (1R\*, 3S\*, 4S\*) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - [ (メチルスルホン) オキシ ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

上記生成物を N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム (18 g) を加え、 $75^{\circ}\text{C}$  まで昇温して 12 時間攪拌した。溶媒を 3 分の 1 程度まで濃縮し、水および酢酸 エチル エステルで希釈し 3 分間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標題化合物 [ (1R\*, 3S\*, 4R\*) - 体、6.74 g] および [ (1R\*, 3S\*, 4S\*) - 体、1.32 g ] を得た。

(1R\*, 3S\*, 4R\*) - 体 :

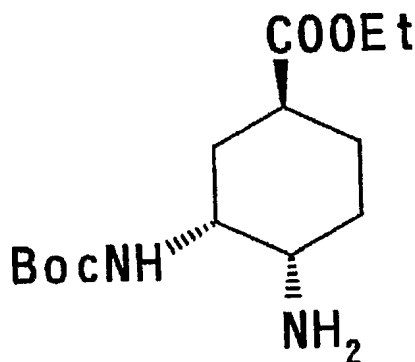
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.4

5 (9H, s), 1.38–2.33 (6H, m), 2.57–2.68 (1H, m), 3.77–4.20 (4H, m), 4.63 (1H, br. s).

(1R\*, 3S\*, 4S\*)-体:

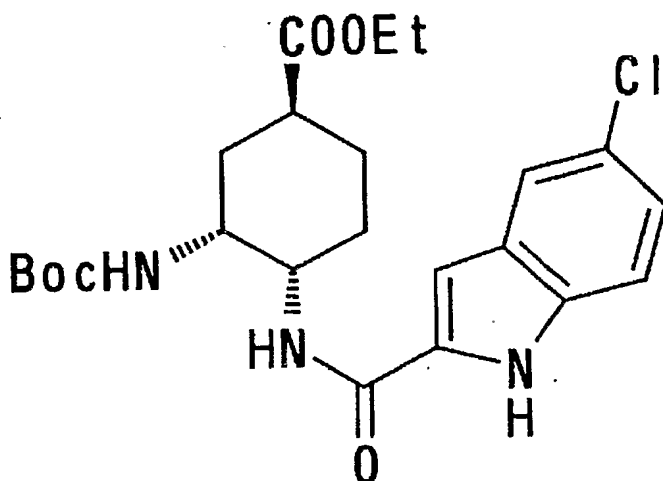
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.46 (9H, s), 1.53–2.30 (6H, m), 2.50–2.65 (1H, m), 3.42–3.72 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.67 (1H, br. s).

[参考例90] (1R\*, 3S\*, 4R\*)-4-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例89で得た (1R\*, 3S\*, 4R\*)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル (5.4 g) をエタノール (10 ml) および酢酸 エチル エステル (10 ml) の混合溶媒に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて20時間攪拌した。不溶物をろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.7 g) を得た。

[参考例91] (1R\*, 3S\*, 4R\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 90 で得た化合物 (4.62 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、室温にて 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (3.63 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (2.43 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.45 g) を加え、12 時間攪拌した。反応液に 0.1 規定塩酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 2 : 3) で精製し、標題化合物 (5.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 1.35–2.46 (7H, m), 3.91–4.02 (1H, m), 4.10–4.22 (2H, m), 4.79 (1H, br. s), 6.79 (1H, s), 7.18–7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.00 (1H, br. s), 9.13 (1H, br. s).

[参考例 92] (1S, 3S, 6R)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 エチル エステル

(1S, 4S, 5S)-4-ヨード-6-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-7-オン (J. Org. Chem., 1996 年, 61 巻, 8687 頁)



(89.3 g) をエタノール (810 ml) に懸濁し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (213 ml) を加えた後、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 17 : 3) で精製し、標題化合物 (41.3 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)。

[参考例 93] (1S, 3R, 4R) - 3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

参考例 92 で得た化合物 (41 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (300 ml) に溶かし、室温にて塩化アンモニウム (19.3 g)、アジ化ナトリウム (23.5 g) を順次加えた後、76℃で13時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、残さに先のろ取物を入れ、水を加え溶解した。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (51.5 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +8^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)

[参考例 94] (1S, 3R, 4R) - 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

参考例 93 で得た化合物 (51.2 g) および tert-ブチルジカルボナート (68.1 g) を酢酸 エチル エステル (1000 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (5.0 g) を加え、室温下水素圧 7 kg/cm<sup>2</sup> で終夜攪拌した。不溶物をろ過した後

、溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 4 : 1 → 3 : 1) で精製し、ヘキサンを加え固化し、標題化合物 (46.9 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)。

[参考例 9 5] (1 S, 3 R, 4 S) - 4 - アジド - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルおよび (1 S, 3 R, 4 R) - 4 - アジド - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

参考例 9 4 で得た化合物 (53.5 g) およびトリエチルアミン (130 ml) を塩化メチレン (500 ml) に溶解し、 $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$  に冷却下に塩化メタンスルホニル (42 ml) を 20 分間かけて滴下した。同温にて 20 分間攪拌した後、室温まで 2 時間を要して昇温した。反応液を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、0.5 規定塩酸 (800 ml) を滴下して、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の (1 S, 3 R, 4 R) - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - [ (メチルスルホニル) オキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

上記粗製の化合物を N, N - ジメチルホルムアミド (335 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (60.5 g) を加え、 $67 \sim 75^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して 250 ml の溶媒を留去した。残さと先のろ取物を合わせ、水に溶解し、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標題化合物の (1 S, 3 R, 4 S) - 体 (18.4 g) および標題化合物の (1 S, 3 R, 4 R) - 体、(3.3 g) を得た。(1 S, 3 R, 4 S) - 体 :  $[\alpha]_D^{25} = +62^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)。

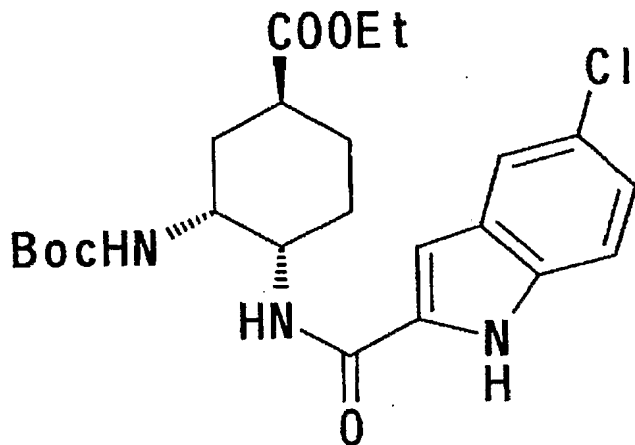
(1 S, 3 R, 4 R) - 体 :  $[\alpha]_D^{25} = -19^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)。

[参考例 9 6] (1 S, 3 R, 4 S) - 4 - アミノ - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

参考例 9 5 で得た化合物 (4.0 g) をエタノール (150 ml) および酢酸

エチル エステル (150 ml) の混合溶媒に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.5 g) を加え、水素雰囲気下 (5 kg/cm<sup>2</sup>) 室温にて17時間攪拌した。不溶物をろ去した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.2 g) を得た。

[参考例97] (1S, 3R, 4S) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

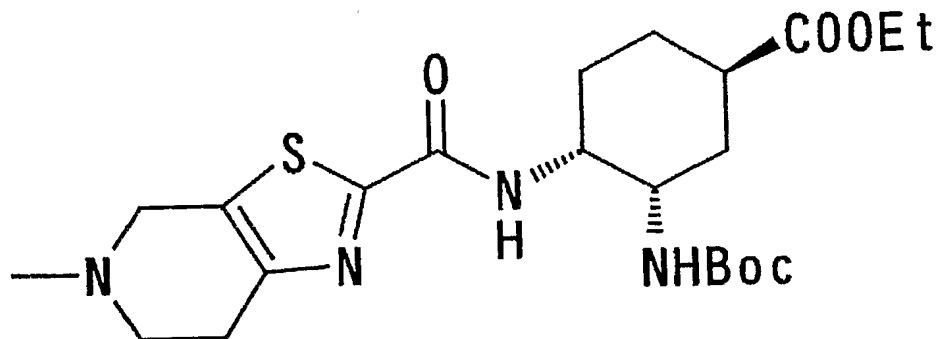


参考例96で得た化合物 (4.2 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、室温にて5-クロロインドール-2-カルボン酸 (3.33 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (2.52 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.15 g) を加え、12時間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (4.36 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$  (c = 1.0, クロロホルム) .

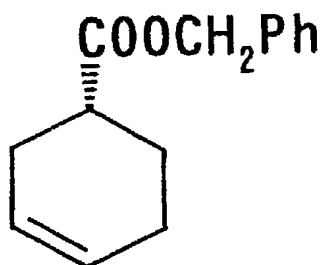
[参考例98] (1R\*, 3S\*, 4R\*) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカル  
ボン酸 エチル エステル



参考例 91 と同様な方法で、参考例 90 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

[参考例 99] 3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ベンジル エステル



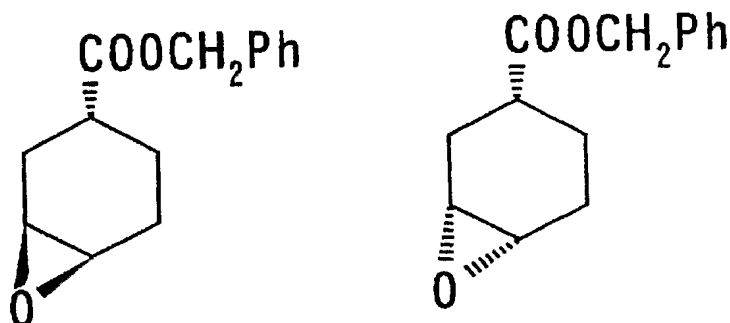
(±) - 3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (50 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (550 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (170 ml)、ベンジルブロミド (61 ml) を加え室温で 12 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (70.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66–1.76 (1H, m), 2.00–2.13 (3H, m), 2.27–2.29 (2H, m), 2.58–2.65 (1

H, m), 5.13 (2H, s), 5.66 (2H, br. s), 7.29–7.38 (5H, m).

[参考例100] (1R\*, 3S\*, 6S\*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]

ヘプタン-3-カルボン酸 ベンジル エステル



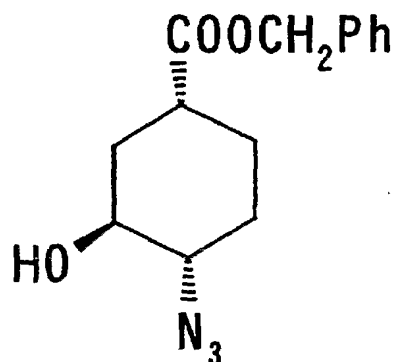
参考例99で得た化合物(40g)を塩化メチレン(500ml)に溶解し、氷冷下m-クロロ過安息香酸(86g)を加え2時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え20分間攪拌した後、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:9)にて精製し、標題化合物(23.4g)と(1R\*, 3R\*, 6S\*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 ベンジル エステル(12.1g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39–1.49 (1H, m), 1.75–1.82 (1H, m), 1.90–2.04 (3H, m), 2.30 (1H, dd, J=14.9, 4.9 Hz), 2.54–2.61 (1H, m), 3.12–3.14 (1H, m), 3.22–3.24 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB) m/z: 233 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例101] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-アジド-3-ヒドロキシシクロヘキサ

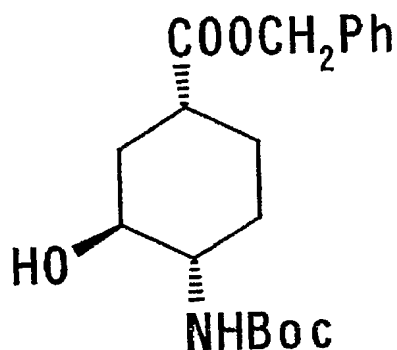
ンカルボン酸 ベンジル エステル



参考例 100 で得た化合物 (52.3 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (1000 ml) に溶解し、塩化アンモニウム (21.9 g)、アジ化ナトリウム (18.1 g) を加え 70℃ に加熱して 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (61.8 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51–1.66 (2H, m), 1.91–1.98 (1H, m), 2.07–2.10 (1H, m), 2.27–2.32 (1H, m), 2.51–2.52 (1H, m), 2.81–2.86 (1H, m), 3.30–3.36 (1H, m), 3.70–3.75 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

[参考例 102] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステル

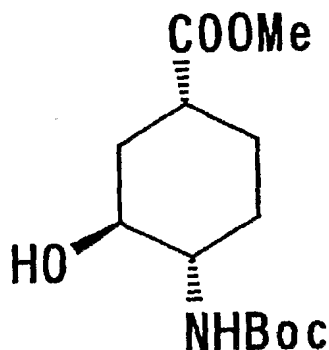


参考例 101 で得た化合物 (5.27 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.53 g) および水 (0.55 ml) を加え室温で 20 時間攪拌した。反応液に、ジ-tert-ブチルジカーボナート (4.82 g) を加え、さらに 2 時間攪拌を続けた。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1) で精製し、標題化合物 (6.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 1.59–1.66 (2H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 2.29–2.32 (1H, m), 2.80–2.85 (1H, m), 3.02 (1H, br. s), 3.42 (1H, br. s), 3.59–3.65 (1H, m), 4.56 (1H, br. s), 5.12 (2H, q,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.30–7.38 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 350 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 103] (1R $^*$ , 3S $^*$ , 4S $^*$ ) - 4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



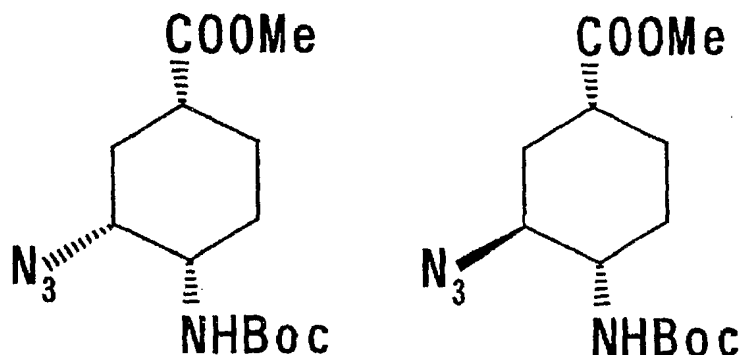
参考例 102 で得た化合物 (2.54 g) を酢酸 エチル エステル (15 ml) に溶解し、触媒量の 10% パラジウム炭素を加え水素気流下室温で 20 時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、(1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸を無色油状物として得た。これをメタノール (8 ml) とトルエン (15 ml) の混合溶液に溶解し、氷冷下 2 規定トリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液 (10 ml) を加え室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (1.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 1.36–2.32 (7H, m), 2.74–2.82 (1H, m), 3.04 (1H, br. s), 3.33–3.47 (1H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.68 (3H, s), 4.56 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 274 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 104] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-アジド-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル および (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-アジド-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル





参考例 103 で得た化合物 (1.81 g) を塩化メチレン (36 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  にてトリエチルアミン (4.6 ml)、塩化メタンスルホン (1.63 ml) を加え、30 分間後  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、さらに 30 分間攪拌した。1 規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗製の (1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[(methylsulfonyl)oxy]cyclohexanecarboxylic acid methyl ester を得た。

上記粗製の化合物を N, N-ジメチルホルムアミド (23 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.29 g) を加え、 $70^{\circ}\text{C}$  に加熱して 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル:ヘキサン=3:17) で精製し、(1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-azido-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (85 mg) と (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-azido-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (590 mg) を得た。

(1R\*, 3R\*, 4S\*)-体:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.35–2.35 (7H, m), 2.45–2.55 (1H, m), 3.

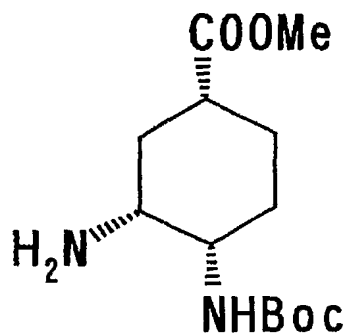
7.3 (3H, s), 3.67–3.84 (2H, m), 4.70 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 299 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(1R\*, 3S\*, 4S\*)-体: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.56–2.25 (7H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.48–3.68 (2H, m), 4.56 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 299 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

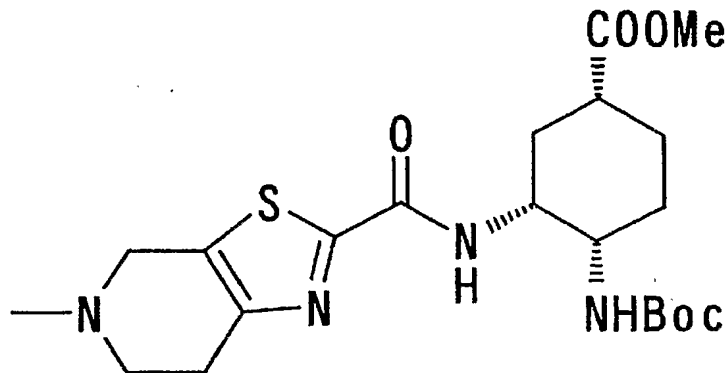
[参考例105] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



参考例104で得た(1R\*, 3R\*, 4S\*)化合物(230mg)を酢酸 エチル

エステル(8ml)に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物(220mg)を得た。

[参考例106] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

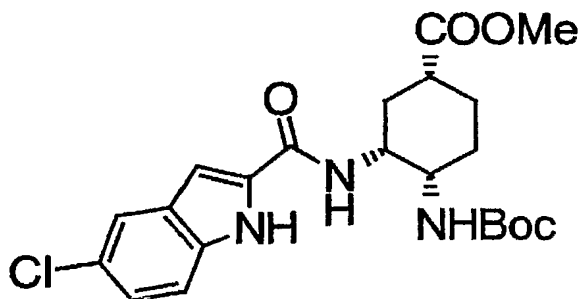


参考例 91 と同様の方法で、参考例 105 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.53–1.95 (5H, m), 2.17–2.24 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.50–2.53 (1H, m), 2.80–2.96 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.69–3.74 (1H, m), 4.10 (2H, br. s), 4.88 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 453 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 107] (1R $^*$ , 3R $^*$ , 4S $^*$ ) – 4 – [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] – 3 – { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



参考例 91 と同様の方法で、参考例 105 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (9H, s), 1.42–2.47 (6

H, m), 2.78–2.88 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.86–4.15 (2H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 6.86 (1H, br. s), 7.18–7.38 (2H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 8.32 (1H, br. s). MS (ESI)  $m/z$ : 450 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例108] (1S, 3R, 6R)–7–オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン–3–カルボン酸 ベンジル エステル

1) 参考例99と同様の方法で、(1R)–3–シクロヘキセン–1–カルボン酸 (J. Am. Chem. Soc., 1978年, 100巻, 5199頁) から、

(1R)–3–シクロヘキセン–1–カルボン酸 ベンジル エステルを得た。

2) 参考例100と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 233 (M+H)<sup>+</sup>.

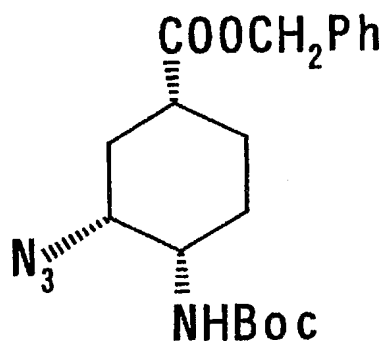
[参考例109] (1R, 3S, 4S)–4–[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ]–3–ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステル

1) 参考例101と同様の方法で、参考例108で得た化合物から、(1R, 3S, 4S)–4–アジド–3–ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステルを得た。

2) 参考例102と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 350 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例110] (1R, 3R, 4S)–3–アジド–4–[(tert–ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステル

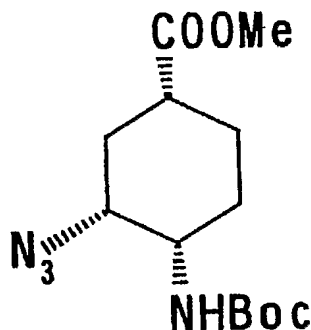


参考例 104 と同様の方法で、参考例 109 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.52–1.66 (2H, m), 1.83–2.01 (3H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.51–2.54 (1H, m), 3.77 (2H, br. s), 4.70 (1H, br. s), 5.15 (2H, ABq,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 7.33–7.38 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 375 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 111] (1R, 3R, 4S)–3–アジド–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

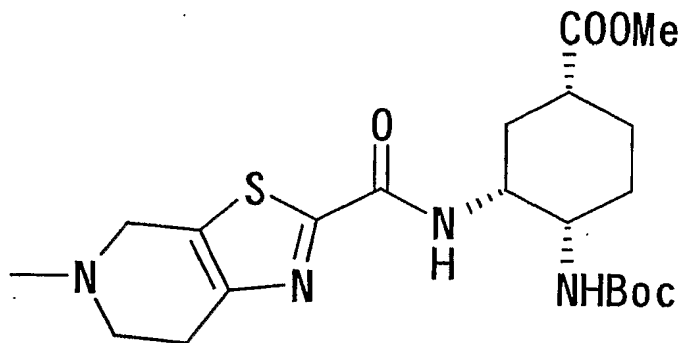


参考例 110 で得た化合物 (3.5 g) をテトラヒドロフラン (130 ml)、水 (16 ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム (291 mg) を加え、10 分間後室温に戻し 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:20) に付し、(1R, 3R, 4S)–3–アジド–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 (3.34 g) を淡黄色油状物として得た。これをメタノール (18 ml)、トルエン (64 ml) に溶解し、氷冷下 2 モルトリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液 (6.1 ml) を加え、10 分間後室温に戻し、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル: ヘキサン = 1:4) で精製し、

標題化合物 (3.35 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.57–1.63 (2H, m), 1.82–1.85 (1H, m), 1.95–1.99 (2H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.48–2.51 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, br. s), 4.70–4.72 (1H, m).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 299 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 112] (1R, 3R, 4S)–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–3–{[(5-メチル–4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン–2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

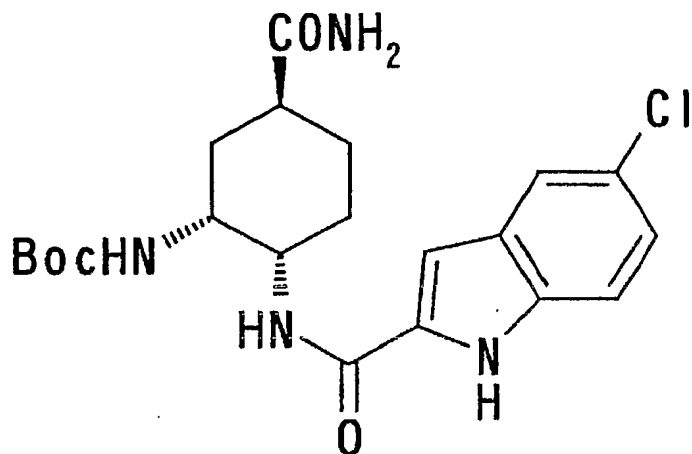


1) 参考例 105 と同様の方法で、参考例 111 で得た化合物から、(1R, 3R, 4S)–3–アミノ–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルを得た。

2) 参考例 106 と同様の方法で、上記の生成物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 453 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

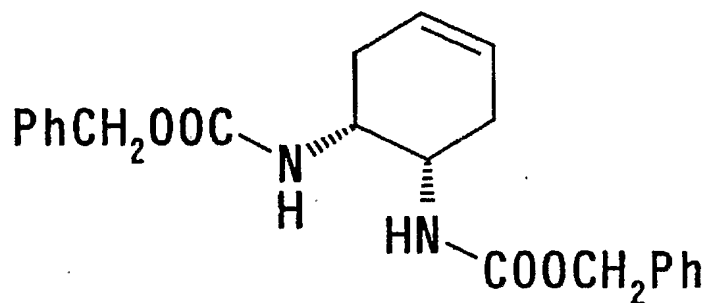
[参考例 113] (1R\*, 2S\*, 5S\*)–5–アミノカルボニル–2–{[(5-クロロインドール–2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 91 で得た化合物 (590 mg) をエタノール (3 ml) およびテトラヒドロフラン (6 ml) の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を室温にて加え、12 時間攪拌した。溶媒を留去し、(1R<sup>\*</sup>, 3S<sup>\*</sup>, 4R<sup>\*</sup>) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - {[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 ナトリウム塩を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に懸濁し、室温にてジ-tert-ブチルジカルボナート (654 mg)、炭酸水素アンモニウム (1 g) を加え、18 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) で精製し、標題化合物 (82 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 435 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 114] (1R, 6S) - 6 - {[ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 3 - シクロヘキセン-1-イルカルバミン酸 ベンジル エステル

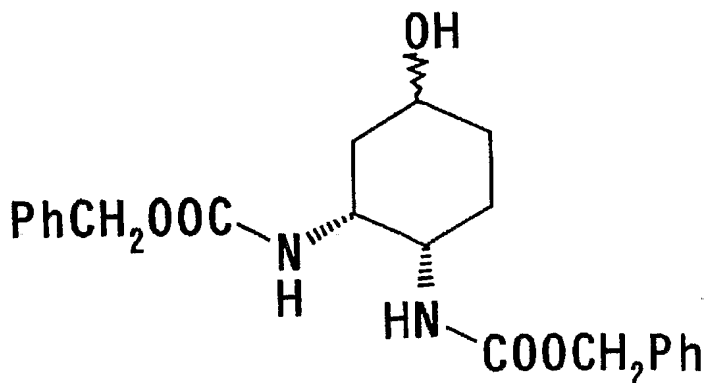


4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン 塩酸塩 (4.0 g) を水 (20 ml) とアセトニトリル (20 ml) の混合溶媒に溶解し、クロロギ酸ベンジル (7.66 ml)、炭酸カリウム (14.9 g) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (8.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 (2H, m), 2.53 (2H, d,  $J=17.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (2H, m), 5.03 (2H, q,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 5.09 (2H, q,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 5.59 (2H, s), 7.32 (10H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 381 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 115] (1R\*, 2S\*)-2-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-5-ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



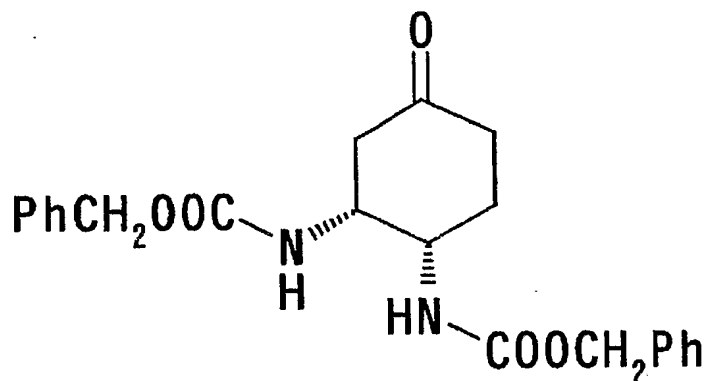


参考例 1 1 4 で得た化合物 (10 g) を無水テトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、ボランジメチルスルフィド錯体 (7.4 ml) を 0℃ で加え、徐々に室温まで昇温し 14 時間攪拌した。反応液に氷を入れ、過剰のボランを分解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml)、30% 過酸化水素水 (80 ml) を加え、そのまま 1 時間攪拌した。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=2:1) で精製し、標題化合物 (9.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.98 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.73 (1H, m), 5.06 (6H, m), 7.32 (10H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 399 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 1 1 6] (1R\*, 2S\*)-2- {[ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -5-オキソシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



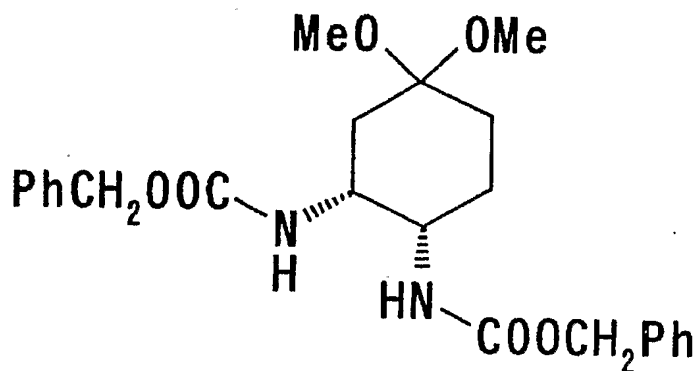
-60℃で冷却攪拌下、オキサリルクロリド (9.9 ml) を塩化メチレン (90 ml) に溶解した溶液にジメチルスルホキシド (8.2 ml) を加え、さらに参考例 1 1 5 で得た化合物 (9.2 g) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液を一度に加えた。1 時間後、-40℃まで昇温し、トリエチルアミン (26 ml) を一度に加えた。そのまま室温まで昇温し、3 時間攪拌した。反応液を水に

注ぎ込み、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：1）で精製し、標題化合物（8.0 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.27–2.43 (4H, m), 2.78 (1H, dd,  $J=14.4, 3.9\text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, m), 5.08 (4H, m), 5.22 (2H, m), 7.32 (10H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 397 ( $M+H$ ) $^+$ .

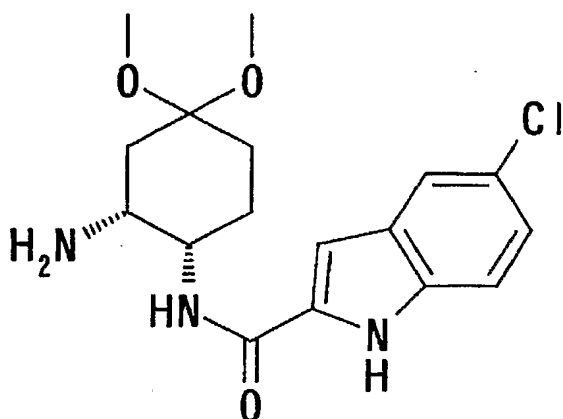
[参考例117] (1R\*, 2S\*)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5,5-ジメトキシシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例116で得た化合物（3.89 g）をメタノール（15 ml）とテトラヒドロフラン（15 ml）の混合溶媒に溶解し、2,2-ジメトキシプロパン（10.7 ml）、p-トルエンスルホン酸（187 mg）を加え、室温で3時間攪拌した。溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：2）で精製し、標題化合物（3.54 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–1.41 (4H, m), 1.93 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.19 (6H, s), 3.46 (1H, m), 3.59 (1H, m), 5.03 (2H, q,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 5.09 (2H, q,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.32 (10H, s).

[参考例118] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミドおよびN-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



参考例117で得た化合物(1.45g)をメタノール(12ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(290mg)を加え、水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。さらに10%パラジウム炭素(290mg)およびメタノール(10ml)を追加し8時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮後、残さをN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(320mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(377mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(301mg)、N-メチルモルホリン(360ml)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸 エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。減圧下溶媒を留去し、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝93：7）で分離精製し、N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（またはN-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド）（98mg）およびN-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（またはN-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド）（105mg）を得た。

N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド：

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.50 (2H, m), 2.06-2.10 (2H, m), 2.34 (1H, d, J=13.1Hz), 2.78 (1H, dt, J=2.9, 13.1Hz), 3.18 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.75-3.77 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=8.3Hz), 6.79 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.35 (1H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 9.53 (1H, br. s).

MS (ESI) m/z: 352 (M+H)<sup>+</sup>.

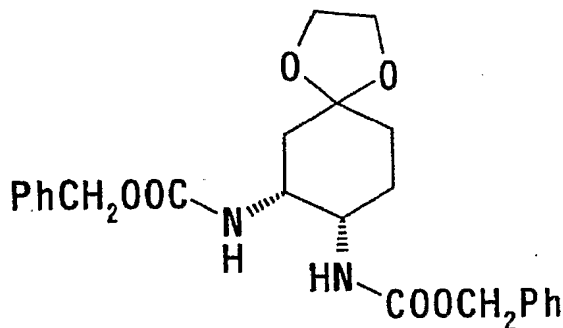
N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド：

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-1.87 (1H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.39 (1H, br, J=13.2Hz), 2.86-2.90 (1H, m), 3.22-3.28 (10H, m), 4.00-4.02 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=8.5Hz), 7.37 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, s), 9.49 (1

H, b r. s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 352 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例119] (7R\*, 8S\*) - 7 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 1, 4 - ジオキサスピロ [4. 5] デク - 8 - イルカルバミン酸 ベンジル エステル



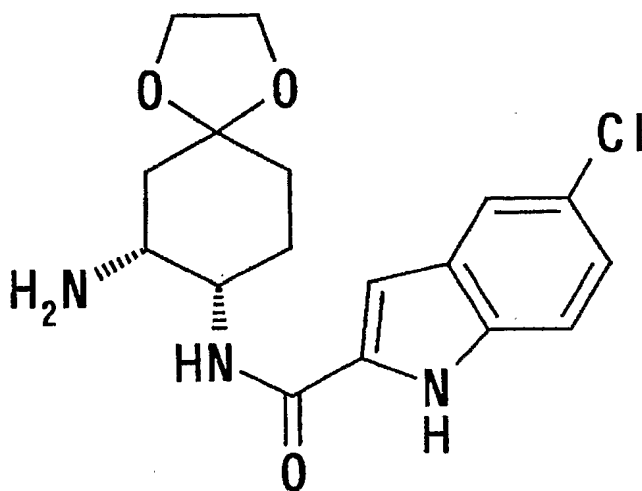
参考例116で得た化合物 (4. 0 g) を無水テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、エチレングリコール (5. 6 ml)、p-トルエンスルホン酸 (192 mg) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (4. 23 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 65 - 1. 71 (4H, m), 2. 00 (1H, m), 2. 11 (1H, m), 3. 49 (1H, m), 3. 73 (1H, m), 3. 93 (4H, s), 5. 03 (2H, q, J = 12. 2 Hz), 5. 08 (2H, q, J = 12. 2 Hz), 7. 32 (10H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 441 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例120] N - [ (7R\*, 8S\*) - 7 - アミノ - 1, 4 - ジオキサスピロ [4. 5] デク - 8 - イル ] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミドおよび N - [ (7R\*, 8S\*) - 8 - アミノ - 1, 4 - ジオキサスピロ [4. 5]

デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



参考例 118 と同様の方法により、参考例 119 で得た化合物から、N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（または N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド）および N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（または N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド）を得た。

N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（または N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド）：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.68–1.81 (4H, m), 2.11 (2H, m), 2.87 (1H, td,  $J=3.9, 11.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, m), 3.97 (4H, s), 6.27 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.

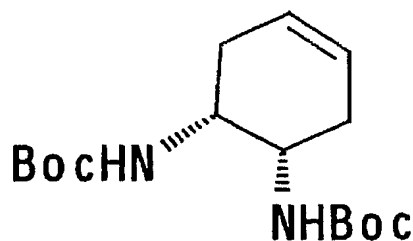
8.0 (1H, s), 7.24 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.61 (1H, s), 9.47 (br. s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$ : 350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (またはN-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド):

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.65 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.31 (1H, dd,  $J=12.9, 3.2$  Hz), 2.96 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.02 (4H, s), 4.12 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.06 (1H, br. s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.49 (1H, br. s).  
MS (ESI)  $m/z$ : 350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例121] (1R, 6S)-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-シクロヘキセン-1-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

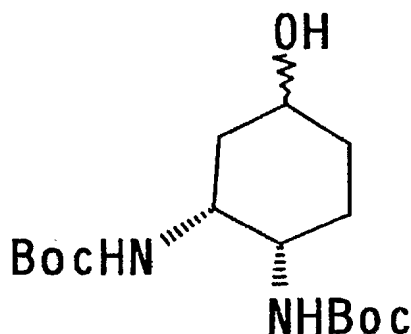


シス-4-シクロヘキセン-1,2-ジアミン 塩酸塩 (4.0 g) を水 (40 ml) およびアセトニトリル (40 ml) に溶解し、ジ-tert-ブトキシカルボナート (11.8 g)、トリエチルアミン (12 ml) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン

層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：4）で精製し、標題化合物（6.12 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (18H, s), 1.98 (2H, dd,  $J=9.3, 15.9\text{ Hz}$ ), 2.48 (2H, br. d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 3.66 (2H, br. s), 4.88 (2H, br. s), 5.58 (2H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

〔参考例122〕 (1R\*, 2S\*)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル（立体異性体の混合物）



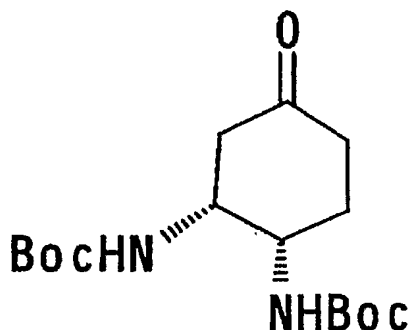
参考例121で得た化合物（6.1 g）を無水テトラヒドロフラン（40 ml）に溶解し、氷冷下にボラン-ジメチルスルフィド錯体（2.22 ml）を加え、そのまま徐々に室温まで昇温させながら16時間攪拌した。反応液中に氷を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液、30%過酸化水素水（50 ml）を加え、そのまま2時間室温で攪拌した。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：2→2：1）で精製し、標題化合物（6.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.83-1.67 (5H, m), 2.15 (1H, m), 2.22 (1H, s)



), 3.34 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.15 (1H, s), 4.98 (1H, q, J=9.0 Hz), 5.02 (1H, q, J=9.0 Hz).  
MS (ESI) m/z : 331 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例123] (1R\*, 2S\*)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-オキソシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

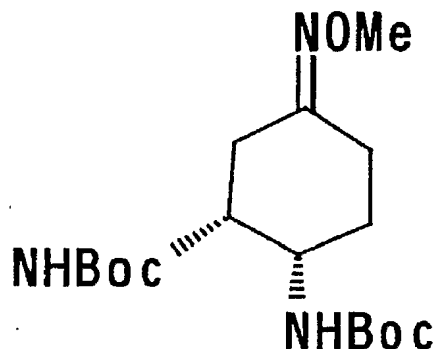


オキサリルクロリド (8.2 ml) とジメチルスルホキシド (6.8 ml) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、-60℃に冷却し、参考例122で得た化合物 (立体異性体の混合物) (6.32 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) 溶液を一度に加え1時間攪拌した。-40℃まで昇温し、トリエチルアミン (21 ml) を加え、室温まで昇温し、3時間後水に注ぎ込んだ。塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (3.8 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.24-2.36 (3H, m), 2.39-2.44 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J=14.6, 2.9 Hz), 3.66-3.81 (2H, m), 4.95-4.90 (1H, m), 4.97-5.03 (1H, m).  
MS (ESI) m/z : 329 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例124] (1R\*, 2S\*)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)

アミノ] - 5 - (メトキシイミノ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

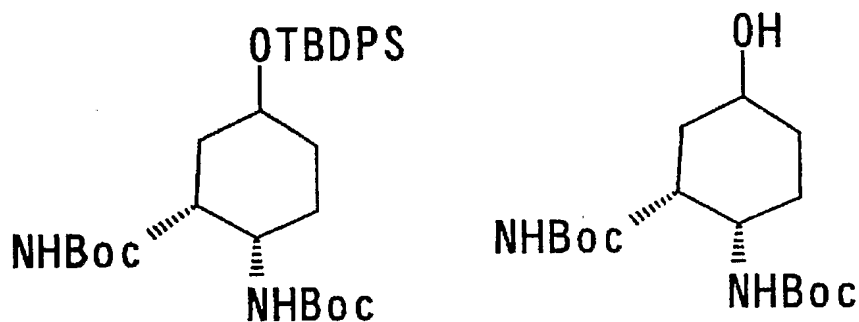


参考例 123 で得た化合物 (1.5 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、  
 O-メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (572 mg)、ピリジン (737 ml)  
 ) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液を濃縮後水を加え、酢酸 エチル  
 エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢  
 酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標題化合物 (1.52 g  
 ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (18H, s), 1.64 (1H, m),  
 2.16 (2H, m), 2.44 (1H, m), 3.45–3.63 (3H, m),  
 3.82 (3H, s), 4.93 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 358 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

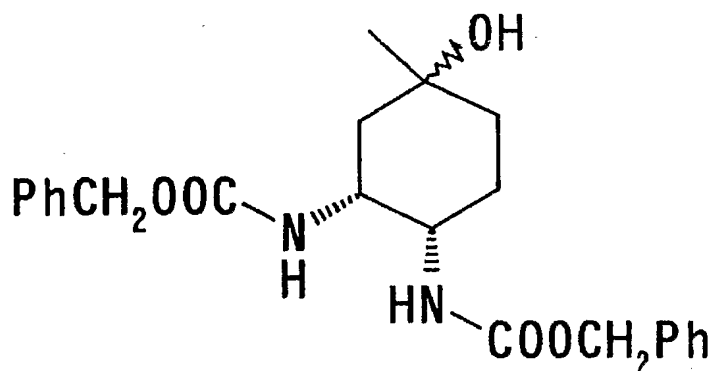
[参考例 125] (1R\*, 2S\*) - 2 - [ (tert-ブトキシカルボニル)  
 アミノ] - 5 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } シクロヘ  
 キシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (立体異性体 A)



参考例 58 と同様の方法により、参考例 122 で得た化合物（立体異性体の混合物）から標題化合物を得た。また、 $(1R^*, 2S^*)$  - 2 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 5 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル（立体異性体 B）を回収した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.72 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.13 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.65 (1H, m), 4.83 (1H, m), 7.37 (10H, m).

[参考例 126]  $(1R^*, 2S^*)$  - 2 - { [ (ベンジルオキシ) カルボニル ] アミノ } - 5 - ヒドロキシ - 5 - メチルシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



無水塩化セリウム (6.4 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、アルゴン気流下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。懸濁液にメチルリチウム溶液 (1.14

規定ジエチルエーテル溶液、22.5 ml)を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した。参考例116で得た化合物(3.0 g)のテトラヒドロフラン溶液(50 ml)を $-78^{\circ}\text{C}$ で滴下し30分間攪拌した。反応液を3%酢酸水溶液(100 ml)に注ぎ込み、ジエチルエーテル(50 ml)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=0:100~1:19)にて2度精製し、標題化合物(立体異性体A)(780 mg)と標題化合物(立体異性体B)(1.1 g)を得た。

立体異性体A:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, s), 1.27–2.08 (6H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.59 (1H, br. s), 5.02–5.09 (5H, m), 5.33 (1H, br. s), 7.30–7.32 (10H, s)

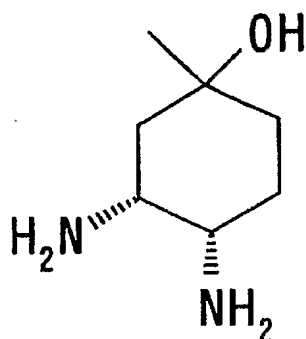
MS (FAB)  $m/z$ : 413 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

立体異性体B:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, s), 1.29–2.07 (6H, m), 3.39 (1H, br. s), 3.82 (1H, br. s), 5.02–5.23 (6H, m), 7.30 (10H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 413 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

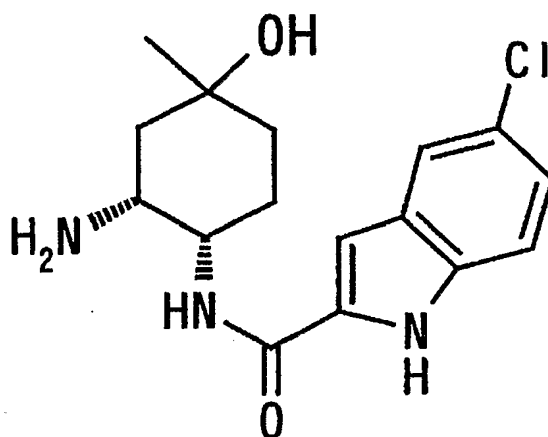
[参考例127] ( $3R^*$ ,  $4S^*$ ) – 3, 4 – ジアミノ – 1 – メチルシクロヘキサノール (立体異性体A)



参考例 126 で得た化合物（立体異性体 A）（780 mg）のメタノール溶液（100 ml）に 10%パラジウム炭素（350 mg）を懸濁し、水素気流下 5 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残さを塩化メチレン（100 ml）に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標題化合物（立体異性体 A）（190 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, s), 1.25–2.48 (11H, m), 2.62 (1H, br. s), 2.78 (1H, br. s).

[参考例 128] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（立体異性体 A）と N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（立体異性体 A）の混合物

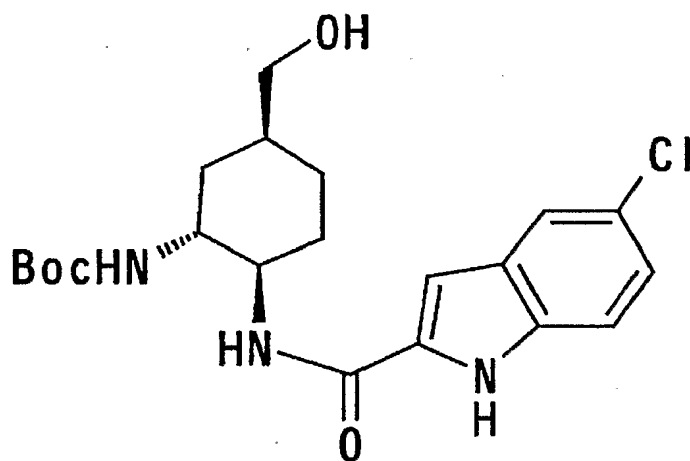


参考例 59 と同様の方法で、参考例 127 で得た化合物（立体異性体 A）およ

び5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, s), 1.34–2.29 (6H, m), 4.42–4.70 (4H, br), 7.13 (2H, s), 7.50 (2H, s), 8.00 (1H, s), 11.0 (1H, br).

[参考例129] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2- {[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5-(ヒドロキシメチル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



1) 参考例89で得た (1R\*, 3S\*, 4S\*) 体から参考例90～91に記載の方法と同様にして (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4- {[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22–1.72 (6H, m), 2.15–2.28 (2H, m), 2.41–2.49 (1H, m), 2.85 (1H, brs), 3.62–3.75 (1H, m), 3.78–3.92 (1H, m), 4.12–4.28 (2H, m), 4.56–4.63 (1H, m), 6.88 (1H, brs), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52–7.57 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.24 (1H, s).

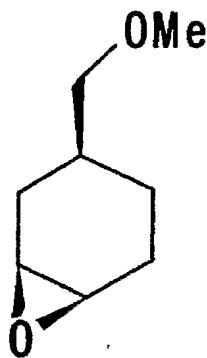
MS (ESI)  $m/z$  : 464 (M+H)<sup>+</sup>.

2) 上記の生成物 (735 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて水素化ジイソブチルアルミニウム 1 規定ヘキサン溶液 (5 ml) を加え、3 時間攪拌後、 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した。 $-78^{\circ}\text{C}$  にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1) で精製し、標題化合物 (480 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20–2.30 (7H, m), 3.60–3.86 (4H, m), 4.64 (1H, br. s), 6.87 (1H, s), 7.20–7.48 (3H, m), 9.15 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 422 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 130] (1R\*, 3R\*, 6S\*)-3-(メトキシメチル) オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン



1) (1R\*, 4R\*, 5R\*)-4-ヨード-6-オキサビシクロ [3.2.1] オクタン-7-オン (2.8 g) をテトラヒドロフラン (27 ml) および水 (3 ml) の混合溶媒に溶解し、濃塩酸 (0.1 ml) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、(1R\*, 3R\*, 4R\*)-3-ヒドロキシ-4-ヨードシクロヘキサンカルボン酸 (3.23 g) を無色固体として得た。

2) 上記の反応で得られた生成物 (3.22 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、氷冷下ボランージメチルスルフィド錯体 (2 モルテトラヒドロフラン溶液, 47 ml) を加え、室温にて12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをイソプロパノール (10 ml) に溶解し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) を加え、12時間攪拌した。溶媒を5分の1程度に濃縮した後、水および塩化メチレンで希釈し、10分間攪拌した。有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:2) で精製し、(1R\*, 3R\*, 6S\*) -7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-3-イルメタノール (1.25 g) を無色油状物として得た。

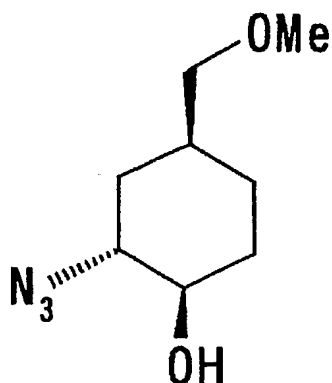
3) 上記2) の反応で得られた生成物 (4.63 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、-78℃にてカリウムビス(トリメチルシリル)アミド (0.5規定トルエン溶液, 80 ml) を加え、同温にて10分間攪拌した後、ヨウ化メチル (2.93 ml) を加えた。0℃まで昇温後1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル

エステル:ヘキサン=1:4) で精製し、標題化合物 (3.7 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89-1.63 (5H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 1.89-3.06 (4H, m), 3.16 (3H, s).

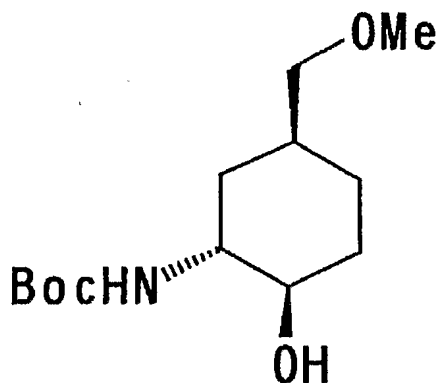
[参考例131] (1R\*, 2R\*, 4S\*) -2-アジド-4-(メトキシメチル)シクロヘキサノール





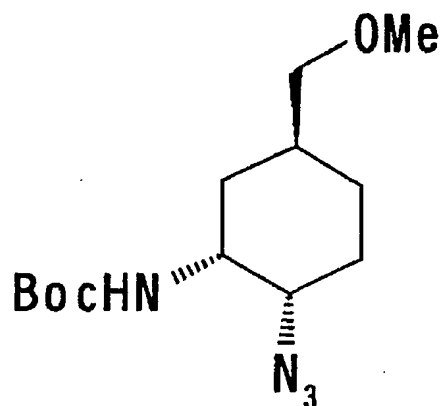
参考例 87 と同様の方法で、参考例 130 で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45–1.70 (5H, m), 1.77–1.95 (2H, m), 1.98–2.08 (1H, m), 3.30 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.35 (3H, s), 3.45–3.65 (2H, m).

[参考例 132] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-ヒドロキシ-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 88 と同様の方法で、参考例 131 で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–2.01 (16H, m), 3.05 (1H, br. s), 3.32 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.34 (3H, s), 3.44–3.62 (2H, m), 4.59 (1H, br. s).

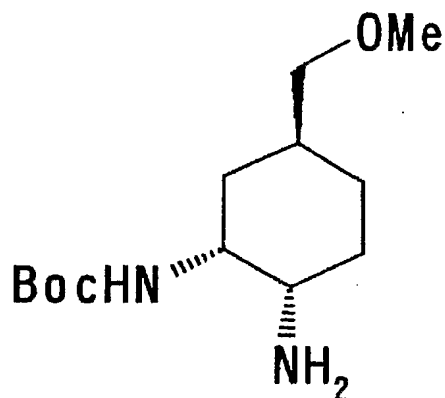
[参考例 133] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-アジド-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 89 と同様の方法で、参考例 132 で得た化合物から、そのメタンカルボン酸 エステルを経て標題化合物を得た。

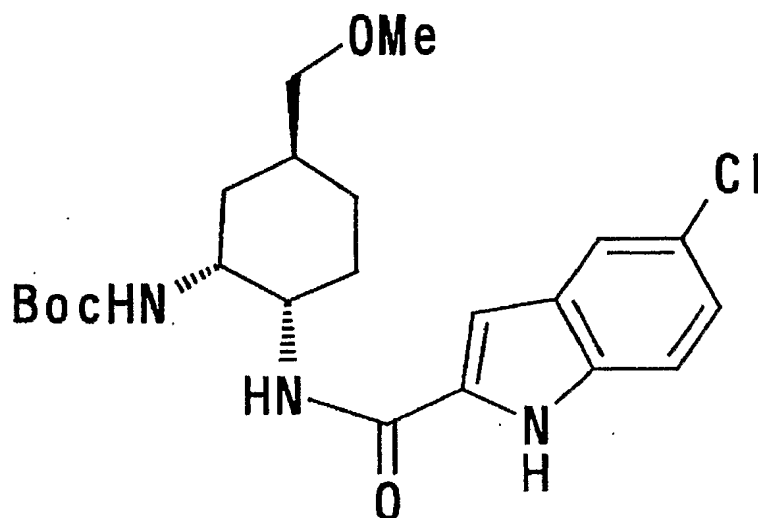
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31–1.93 (16H, m), 3.27 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.32 (3H, s), 3.57–3.70 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s).

[参考例 134] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-アミノ-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 90 と同様の方法で、参考例 133 で得た化合物から標題化合物を得た。

[参考例 135] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

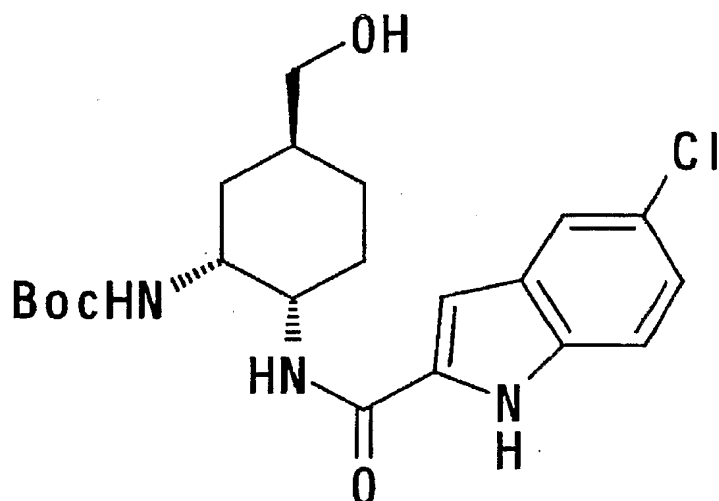


参考例 9 1 と同様な方法で、参考例 1 3 4 で得た化合物および 5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12–2.31 (16H, m), 3.14–3.30 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.92 (1H, br. s), 4.13 (1H, br. s), 4.88 (1H, br. s), 6.82 (1H, s), 7.21 (1H, br. d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 8.09 (1H, br. s), 9.42 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 1 3 6] ( $1\text{R}^*$ ,  $2\text{S}^*$ ,  $5\text{S}^*$ )-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

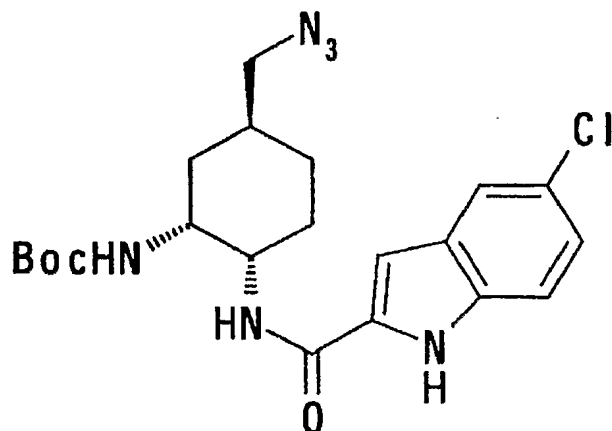


参考例 129 と同様の方法により、参考例 91 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78–2.30 (16H, m), 3.41–3.59 (3H, m), 3.86–3.95 (1H, m), 4.12–4.20 (1H, m), 4.82–4.91 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.17–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.03 (1H, br. s), 9.18 (1H, br. s).

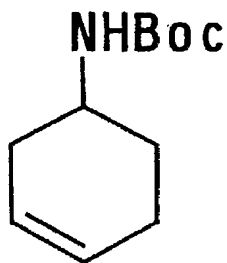
MS (ESI)  $m/z$ : 422 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 137] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アジドメチル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 80 と同様の方法で、参考例 136 で得た化合物から標題化合物を得た。

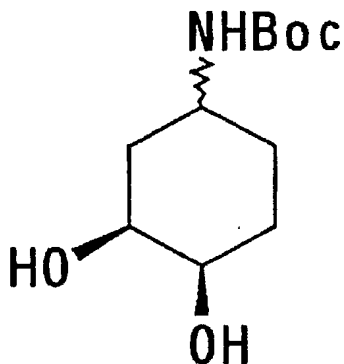
[参考例 138] 3-シクロヘキセン-1-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (25.3 g) を tert-ブタノール (250 ml) に溶解し、トリエチルアミン (28 ml)、ジフェニルホスホリルアジド (43.0 ml) を加えて室温にて1時間、さらに90℃にて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル エステル=20:1) で再精製して標題化合物 (24.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.45–1.60 (1H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 3.78 (1H, br), 4.56 (1H, br), 5.55–5.65 (1H, m), 5.65–5.75 (1H, m).

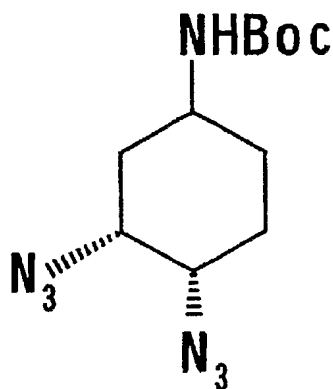
[参考例 139] (3R\*, 4S\*)-3, 4-ジヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 138 で得た化合物 (1.24 g) をアセトニトリル (15 ml) と水 (5 ml) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン N-オキシド (0.90 g)、マイクロカプセル化 10% 四酸化オスミウム (1 g) を加えて約 80℃ にて 1 日間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製して、標題化合物 (1.28 g) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.30 (1/2H, m), 1.35-2.00 (15H, m), 2.15-2.30 (3/2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.64 (1H, br), 3.75-3.90 (3/2H, m), 4.00 (1/2H, br).

MS (FAB) m/z: 232 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 140] (3R\*, 4S\*)-3, 4-ジアジドシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (立体異性体 A および立体異性体 B)



参考例 80 と同様の方法で、参考例 139 で得た化合物から標題化合物（立体異性体 A および立体異性体 B）を得た。

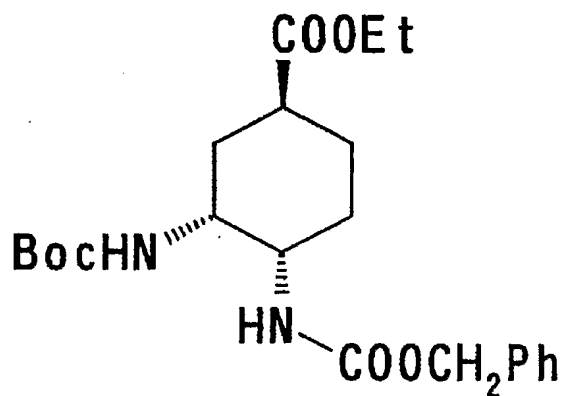
立体異性体 A :

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45 (9H, s), 1.40-1.55 (1H, m), 1.55-1.80 (3H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.59 (1H, br), 3.80 (1H, m), 4.70 (1H, br).

立体異性体 B :

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.27 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.40-1.55 (1H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.21 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.77 (1H, br), 3.89 (1H, br), 4.34 (1H, br).

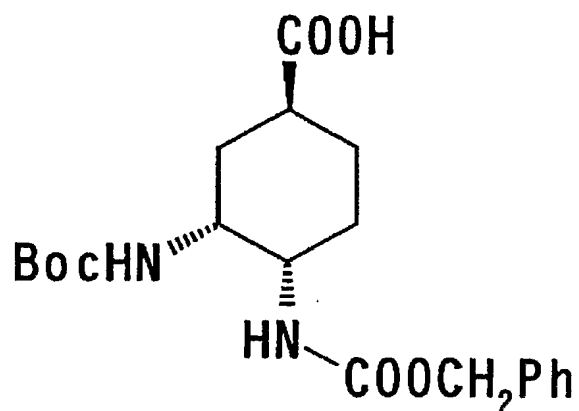
[参考例 141] (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 96 で得た化合物 (3.10 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。反応液に塩化ベンジルオキシカルボニル (1.71 ml) を氷冷下で滴下した後、室温で4日間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル (200 ml) と水 (200 ml) を加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をろ取り、標題化合物 (3.24 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.29–1.44 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.51–1.64 (1H, m), 1.72–2.10 (4H, m), 2.27–2.43 (1H, m), 3.60–3.73 (1H, m), 4.00–4.18 (3H, m), 4.62 (1H, br. s), 5.01–5.13 (2H, m), 5.26 (1H, br. s), 7.27–7.38 (5H, m).

[参考例 142] (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸



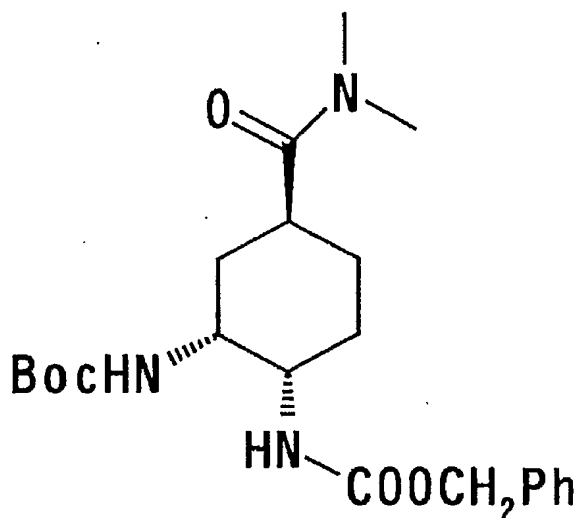


参考例 141 で得た化合物 (620 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 (93 mg) の水溶液 (10 ml) を加えて室温で 16 時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム 1 水和物 (217 mg) を追加し室温で 2 時間攪拌した後、1 規定塩酸水溶液を加えて中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標題化合物 (600 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22–2.20 (6H, m), 1.44 (9H, s), 2.45 (1H, br. s), 3.60–3.80 (1H, br), 4.09 (1H, br. s), 4.66 (1H, br. s), 5.00–5.20 (2H, m), 5.26 (1H, br. s), 7.20–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 393 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 143] (1S, 2R, 4S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

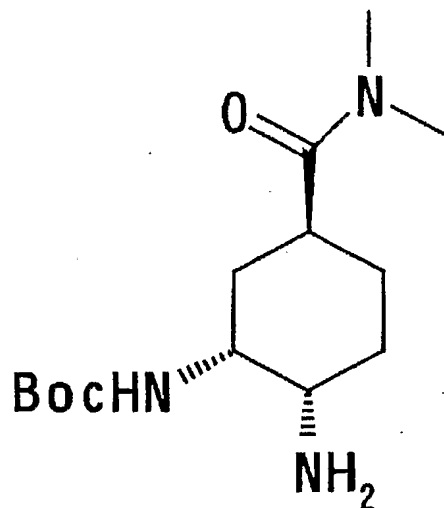


参考例 142 で得た化合物 (600 mg) とジメチルアミン 塩酸塩 (240 mg) を塩化メチレン (50 ml) に懸濁した後、適当量のテトラヒドロフランを加えて溶液とした。この溶液にトリエチルアミン (0.41 ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (422 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (338 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液にジメチルアミン 塩酸塩 (480 mg) とトリエチルアミン (0.82 ml) を追加し、室温で更に 18 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、有機層を分離し、1 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=3:47→2:23) で精製し標題化合物 (620 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–2.10 (4H, m), 2.60 (1H, br. t,  $J=11.6\text{ Hz}$ ), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.70 (1H, br. s), 4.14 (1H, br. s), 4.65 (1H, br. s), 5.00–5.30 (3H, m), 7.26–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z=420$  ( $M+H$ ) $^+$ .

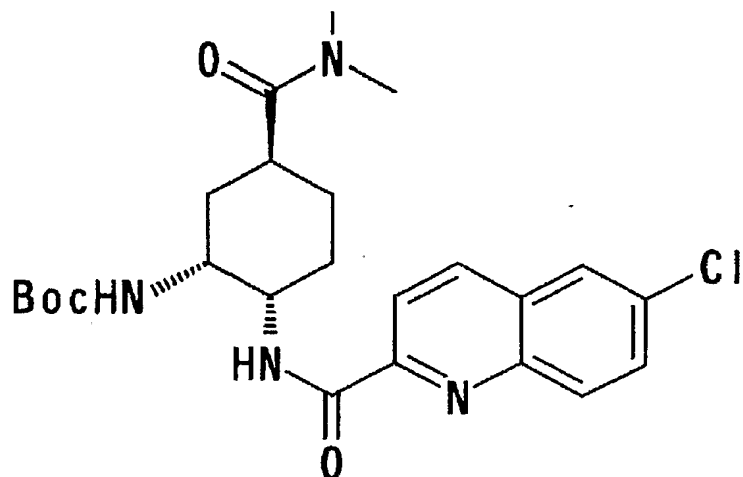
[参考例 144] (1R, 2S, 5S) - 2 - アミノ - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



参考例 143 で得た化合物 (190 g) のメタノール (8000 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (57 g) を加え、水素 7 気圧下で 3 時間攪拌した。触媒をろ去した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣にトルエンを加えて減圧濃縮した後、ヘキサン (2500 ml) を加えて固化し、ろ取、乾燥して標題化合物 (121 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.77 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.20–2.35 (1H, br), 2.63–2.74 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02–3.11 (2H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.88–5.00 (1H, br) MS (ESI)  $m/z$ : 286 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 145] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (6 - クロロキノリン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

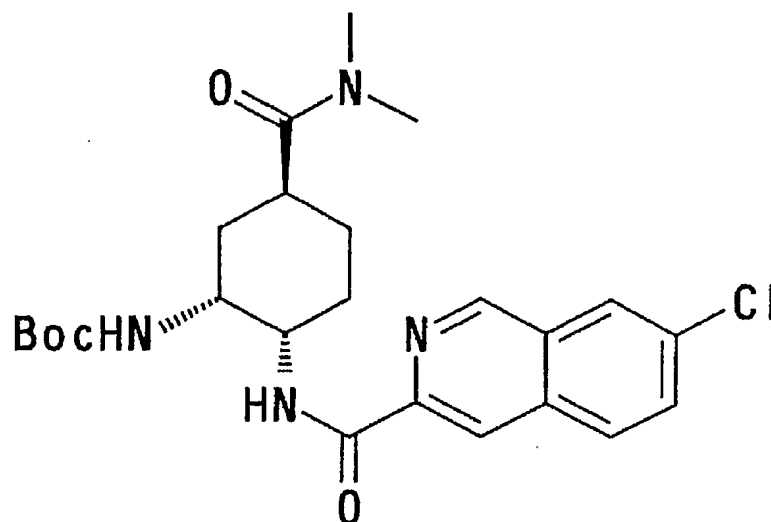


参考例 9 1 と同様の方法で参考例 1 4 4 で得た化合物および参考例 5 4 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 4 1 (9H, b r) , 1. 5 0-1. 7 0 ( 1H, m) , 1. 7 5-1. 9 5 (2H, m) , 1. 9 5-2. 2 5 (3H, m ) , 2. 6 5-2. 8 0 (1H, m) , 2. 9 6 (3H, s) , 3. 0 7 (3H, s) , 4. 1 5-4. 3 0 (1H, m) , 4. 3 0-4. 4 0 (1H, m) , 4. 9 5 (1H, b r) , 7. 6 6 (1H, d, J=8. 8Hz) , 7. 8 4 (1H, s) , 8. 0 0 (1H, d, J=8. 8Hz) , 8. 1 9 (1H, d, J=8. 6Hz) , 8. 3 0 (1H, d, J=8. 6Hz) .

MS (FAB) m/z : 4 7 5 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 1 4 6] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (7-クロロキノリン-3-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

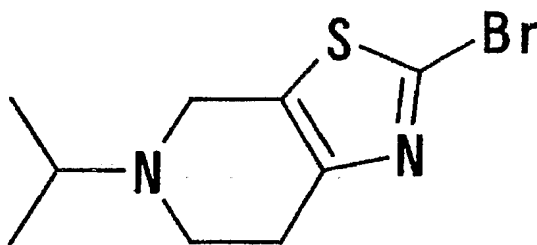


参考例 9 1 と同様の方法で参考例 1 4 4 で得た化合物および参考例 5 7 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 30–1. 65 (10H, br), 1. 75–1. 90 (2H, m), 1. 90–2. 25 (3H, m), 2. 65–2. 90 (1H, br), 2. 96 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 4. 20–4. 30 (1H, m), 4. 30–4. 40 (1H, m), 4. 93 (1H, br), 7. 68 (1H, m), 7. 90 (1H, br), 7. 99 (1H, s), 8. 35–8. 70 (2H, m), 9. 01 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

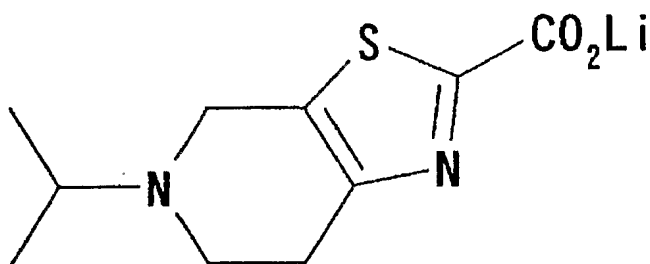
[参考例 1 4 7] 2-ブロモ-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン



参考例 9 と同様にして、参考例 8 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13 (6H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.86 (4H, s), 2.89–3.00 (1H, m), 3.70 (2H, s).

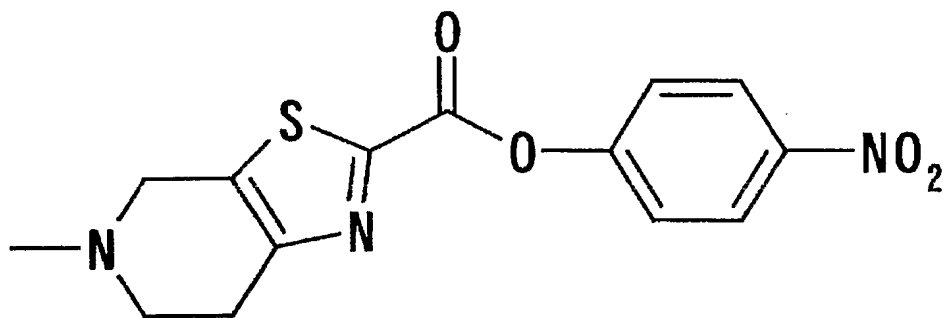
[参考例148] 5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例10と同様にして、参考例147で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.05 (6H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.68–2.70 (2H, m), 2.75–2.77 (2H, m), 2.87–2.93 (1H, m), 3.66 (2H, s).

[参考例149] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-ニトロフェニル エステル



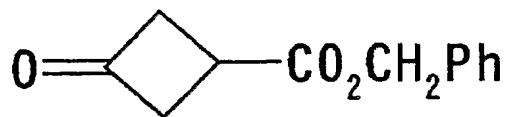
参考例52と同様にして、参考例10で得た化合物とp-ニトロフェノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.55 (3H, s), 2.88 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.06–3.12 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.46 (2H, d

,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ),  $8.32$  ( $2\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ :  $320$  ( $M+H^+$ ).

[参考例 150] 3-オキシシクロブタンカルボン酸 ベンジル エステル

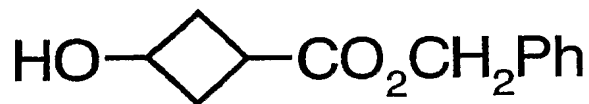


3-オキシシクロブタンカルボン酸 (J. Org. Chem., 53巻, 3841-3843頁, 1981年) (995mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.0 ml) および臭化ベンジル (1.2 ml) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:6) にて精製し、標題化合物 (886mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $3.22-3.33$  ( $3\text{H}$ ,  $m$ ),  $3.37-3.48$  ( $2\text{H}$ ,  $m$ ),  $5.19$  ( $2\text{H}$ ,  $s$ ),  $7.31-7.42$  ( $5\text{H}$ ,  $m$ ).

MS (FAB)  $m/z$ :  $205$  ( $M+H^+$ ).

[参考例 151] 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 ベンジル エステル



参考例 150 で得た化合物 (781mg) のテトラヒドロフラン (10 ml)、メタノール (0.5 ml) 混合溶液に、 $0^\circ\text{C}$  にて水素化ホウ素ナトリウム (76 mg) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（酢酸・エチル エステル：ヘキサン＝１：２）にて精製し、  
標題化合物（７７０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : ２．１３－２．２７（３Ｈ，ｍ），２．５５－２．  
７１（３Ｈ，ｍ），４．１４－４．２３（１Ｈ，ｍ），５．１２（２Ｈ，ｓ），  
７．２８－７．３９（５Ｈ，ｍ）．

$\text{MS}$  ( $\text{FAB}$ )  $m/z$  : ２０７ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ．

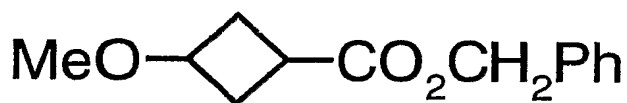
〔参考例１５２〕 ３－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸



参考例１５１で得た化合物（７０６ｍｇ）のエタノール（１０ｍｌ）溶液に、  
１０％パラジウム炭素（１０８ｍｇ）を加え室温で水素雰囲気下２時間攪拌した。  
触媒をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物（３９９ｍｇ）  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : ２．００－２．２１（２Ｈ，ｍ），２．４１－２．  
６１（３Ｈ，ｍ），４．０１－４．１３（１Ｈ，ｍ）．

〔参考例１５３〕 ３－メトキシシクロブタンカルボン酸 ベンジル エステル



参考例１５１で得た化合物（３１７ｍｇ）の $\text{N}$ ， $\text{N}$ －ジメチルホルムアミド（  
３．０ｍｌ）溶液に、ヨウ化メチル（１９４ $\mu\text{l}$ ）、酸化銀（２３７ｍｇ）を加  
え４５℃で１時間攪拌した。反応液にヨウ化メチル（１９４ $\mu\text{l}$ ）、酸化銀（  
２２６ｍｇ）をさらに加え４５℃で１６時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧  
濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸・エチル  
エステル：ヘキサン＝１：１０）にて精製し、標題化合物（１５２ｍｇ）を得



た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14–2.24 (2H, m), 2.44–2.54 (2H, m), 2.59–2.72 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.73–3.81 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.22–7.39 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 221 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

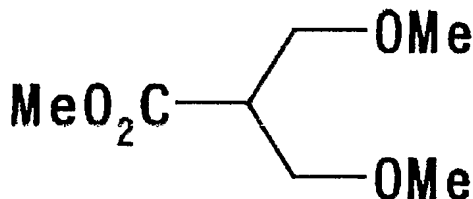
[参考例154] 3-メトキシシクロブタンカルボン酸



参考例152と同様にして、参考例153で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.17–2.27 (2H, m), 2.48–2.58 (2H, m), 2.62–2.73 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.76–3.86 (1H, m), 8.60–9.30 (1H, br).

[参考例155] 3-メトキシ-2-(メトキシメチル)プロピオン酸 メチルエステル



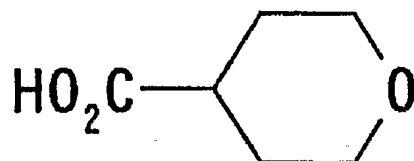
2-(ブロモメチル)アクリル酸 メチル エステル (1.0 ml) のメタノール (10 ml) 溶液に、ナトリウム メトキシド (1.21 g) を加え26時間加熱還流した。反応液を冷却後ジエチルエーテルで希釈、沈殿物をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル エステル:ヘキサン=1:4) にて精製し、標題化合物 (726 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.90–2.96 (1H, m), 3.34 (6H, s), 3.57 (2H, dd,  $J=9.3, 5.9\text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, dd,  $J=9.3, 6.6\text{ Hz}$ ), 3.73 (3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.71, 70.31, 59.91, 46.49.

MS (ESI)  $m/z$ : 163 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

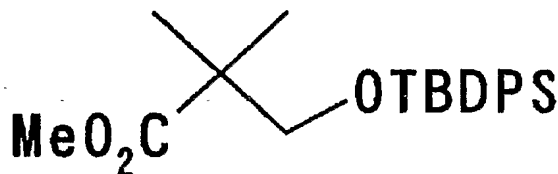
[参考例156] テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸



テトラヒドロ-4H-ピラン-4, 4-ジカルボン酸 ジメチル エステル (4.04 g) に20%塩酸 (20 ml) を加え、19時間加熱還流した。反応液に水を加えジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで固化後、得られた固体をろ取、洗浄し標題化合物 (2.63 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75–1.95 (4H, m), 2.55–2.65 (1H, m), 3.40–3.52 (2H, m), 3.93–4.05 (2H, m).

[参考例157] 3- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -2, 2-ジメチルプロピオン酸 メチル エステル

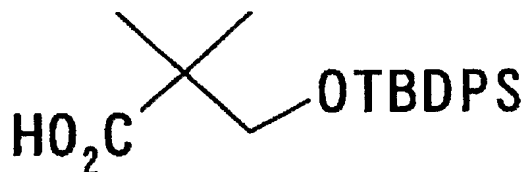


参考例41と同様にして、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピオン酸

メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.20 (6H, s), 3.64–3.68 (5H, m), 7.38–7.44 (6H, m), 7.63–7.65 (4H, m).

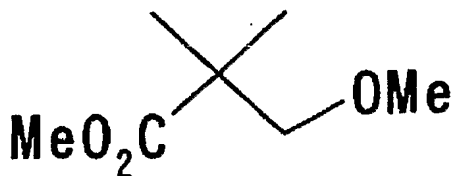
[参考例158] 3- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} - 2, 2-ジメチルプロピオン酸



カリウム tert-ブトキシド (5.32 g) とジエチルエーテル (100 ml) からなる懸濁液に氷冷下、水 (0.24 ml) を加え5分間攪拌した。これに参考例157で得た化合物 (2.22 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、1規定塩酸水溶液で酸性とし、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:6) にて精製し、標題化合物 (735 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 1.22 (6H, s), 3.65 (2H, s), 7.36–7.45 (6H, m), 7.64–7.66 (4H, m).

[参考例159] 3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピオン酸 メチル エステル

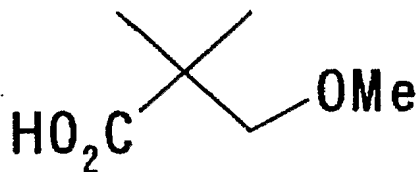


オイル懸濁の60%水素化ナトリウム(8.32g)、テトラヒドロフラン(100ml)からなる懸濁液に氷冷下、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸メチルエステル(25.0g)のテトラヒドロフラン(300ml)溶液を滴下し、60℃で1時間攪拌した。この反応液にヨウ化メチル(53.7g)を加え、室温でさらに2時間攪拌した。水を注意深く加え、塩化メチレンで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた油状物を蒸留し、標題化合物(12.8g)を得た。

沸点: 140-142℃(常圧)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (6H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 3.33 (3H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 3.69 (3H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ )。

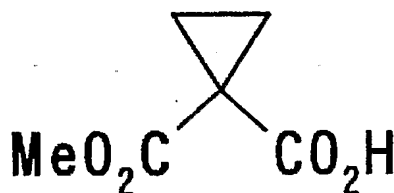
[参考例160] 3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸



参考例159で得た化合物を参考例158と同様に処理して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 3.38 (3H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ )。

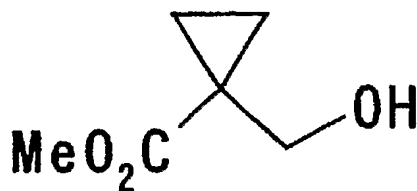
[参考例161] 1-(メトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸



1, 1-シクロプロパンジカルボン酸 ジメチル エステル (25 g) をメタノール (250 ml) に溶解し氷冷した。次いで、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (158 ml) を滴下し室温に戻し一晩撹拌した。メタノールを留去した後、クロロホルムにて洗浄、水層を氷冷し濃塩酸水にて pH 2 にし酢酸 エチル エステルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去し標題化合物 (16.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76–1.80 (2H, m), 1.82–1.88 (2H, m), 3.79 (3H, s), 12.73 (1H, br).

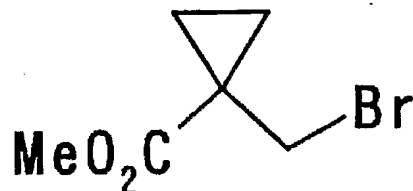
[参考例 162] 1-(ヒドロキシメチル) シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル



参考例 161 で得た化合物 (9.0 g) およびトリエチルアミン (9.7 ml) をテトラヒドロフラン (180 ml) に溶解し  $-10^\circ\text{C}$  に冷却し、クロロギ酸 イソブチル (9.1 ml) を滴下して 1 時間撹拌した。一方、水素化ホウ素ナトリウム (7.1 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) – 水 (25 ml) に溶解し、氷冷した。先の溶液を不溶物をろ去しながら滴下し同温にて 1 時間撹拌した。冷 10% クエン酸水溶液に反応液を注ぎ、酢酸 エチル エステルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸

エチル エステル:ヘキサン=1:9~2:1) にて精製し標題化合物 (4.25 g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87–0.93 (2H, m), 1.28–1.30 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.70 (3H, s)。

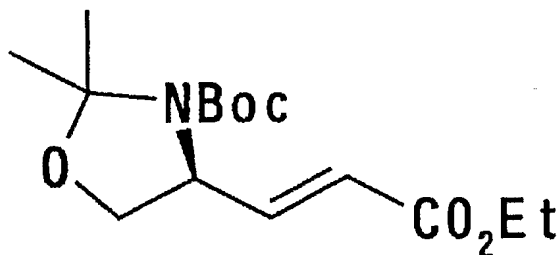
[参考例 163] 1-(ブロモメチル)シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル



参考例 162 で得た化合物 (4.20 g) の塩化メチレン溶液 (168 ml) へ窒素雰囲気下に、室温にてトリフェニルホスフィン (10 g) および四臭化炭素 (16 g) を加え、2 分間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 19) にて精製し標題化合物 (2.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00–1.05 (2H, m), 1.52–1.59 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.73 (3H, s).

[参考例 164] (4S)-4-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

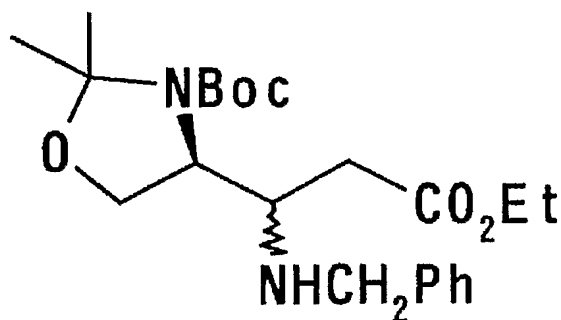


(4R)-4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル (11.7 g)、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (20.7 g) およびトルエン (100 ml) からなる混合溶液を 100℃ で 18 時間加熱撹拌した。反応液を濃縮し、得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝８：１）にて精製し、標題化合物（１７ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．２９（３Ｈ，ｔ， $J=6.6\text{ Hz}$ ），１．４３－１．５６（１５Ｈ，ｍ），３．８０（１Ｈ，ｄｄ， $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ），４．０９（１Ｈ，ｄｄ， $J=9.0, 6.6\text{ Hz}$ ），４．１１－４．２３（２Ｈ，ｍ），４．３０－４．６１（１Ｈ，ｍ），５．８３－６．０２（１Ｈ，ｍ），６．７４－６．８９（１Ｈ，ｍ）．

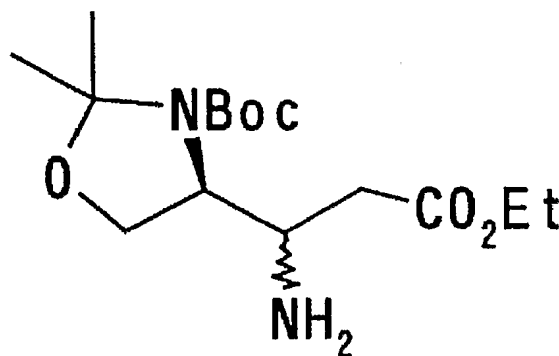
〔参考例１６５〕（４Ｓ）－４－〔１－（ベンジルアミノ）－３－エトキシ－３－オキソプロピル〕－２，２－ジメチル－１，３－オキサゾリジン－３－カルボン酸 *tert*-ブチル エステル



参考例１６４で得た化合物（２２．２ｇ）、ベンジルアミン（１６ｇ）およびエタノール（１００ｍｌ）からなる混合溶液を２日間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝８：１）にて精製し、標題化合物（２６ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．２５（３Ｈ，ｔ， $J=6.6\text{ Hz}$ ），１．４２－１．６３（１５Ｈ，ｍ），２．２４－２．３３（０．５Ｈ，ｍ），２．４０－２．５０（１Ｈ，ｍ），２．６３－２．７４（０．５Ｈ，ｍ），３．４１－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．８３（２Ｈ，ｓ），３．８９－４．００（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．２２（４Ｈ，ｍ），７．２３－７．４５（５Ｈ，ｍ）．

[参考例 166] (4S)-4-(1-アミノ-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

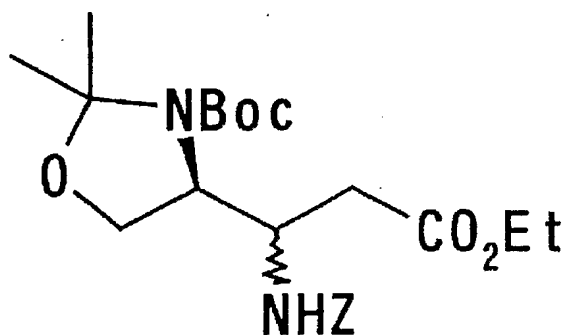


参考例 165 で得た化合物 (13.6 g) のエタノール (200 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (10 g) を加え、水素雰囲気下 2 日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物 (10.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (1.5H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.20 (1.5H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.32-1.50 (15H, m), 2.63-2.81 (2H, m), 3.22-3.34 (2H, m), 3.93 (1H, dd,  $J=10.0, 6.8\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.20-4.30 (1H, m).

[参考例 167] (4S)-4-(1-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

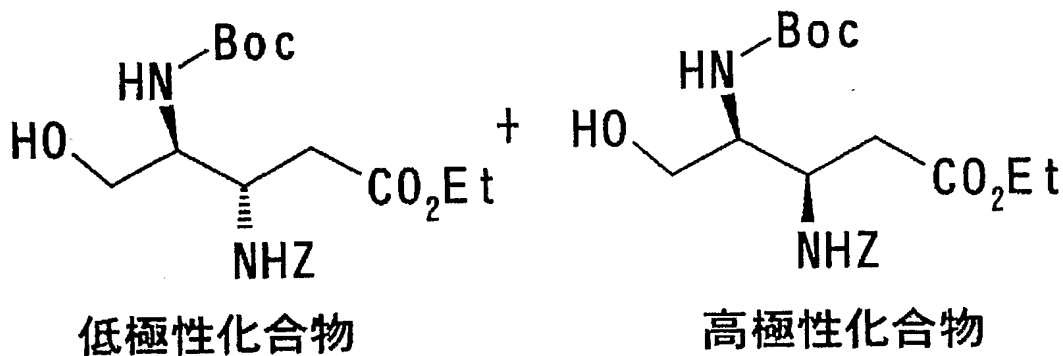




参考例 166 で得た化合物 (3.0 g) を 9% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (56 ml) に懸濁させ、氷冷下 N- (ベンジルオキシカルボニルオキシ) コハク酸イミド (2.3 g) のジオキサン (12 ml) 溶液を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水、10% クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、標題化合物 (3.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.48 (9H, s), 1.56 (6H, s), 2.40–2.51 (2H, m), 2.63–2.70 (2H, m), 3.92–4.04 (1H, m), 4.06–4.10 (2H, m), 4.14–4.22 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.30–7.43 (5H, m).

[参考例 16.8] (3S, 4S) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 5 - ヒドロキシ吉草酸 エチル エステル (低極性化合物) および (3R, 4S) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 5 - ヒドロキシ吉草酸 エチル エステル (高極性化合物)



参考例 167 で得た化合物 (30 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (100 ml) を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン (100 ml) に溶解した。本溶液に、氷冷下トリエチルアミン (20 ml) および二炭酸ジ-tert-ブチル (19 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を順次滴下し、徐々に室温に戻しながら 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1) にて精製し、標題の低極性化合物 (7.6 g) および標題の高極性化合物 (10 g) を得た。

低極性化合物：

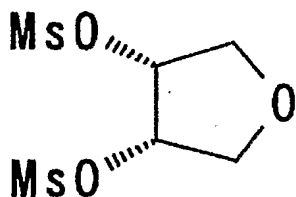
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 2.63 (2H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.30–3.41 (1H, m), 3.50 (1H, t,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 3.65 (1H, t,  $J=9.7\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 3.90–4.00 (1H, m), 4.03–4.23 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.13–5.25 (1H, m), 5.79–6.02 (1H, m), 7.32–7.41 (5H, m).

高極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.41 (9H, s), 2.50–2.70 (2H, m), 3.20–3.31 (1H,

m), 3.43–3.51 (1H, m), 3.56–3.70 (1H, m), 3.74–3.78 (1H, m), 4.00–4.19 (2H, m), 4.23–4.30 (1H, m), 4.78–4.89 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.56–5.67 (1H, m), 7.31–7.40 (5H, m).

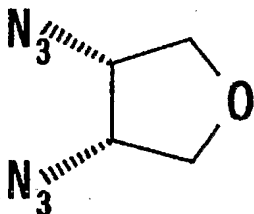
[参考例169] メタンスルホン酸 (3R, 4S)–4–[(メチルスルホニル) オキシ] テトラヒドロ–3–フラニル エステル



1, 4–アンヒドロエリトリトール (5.0 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (12.0 ml) および塩化メタンスルホニル (3.6 ml) を順次滴下し加え、氷冷下10分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、10%塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (9.2 g) を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.15 (6H, s), 3.99 (2H, dd, J=11.2, 2.5 Hz), 4.16 (2H, dd, J=11.2, 4.6 Hz), 5.10–5.20 (2H, m).

[参考例170] (3R, 4S)–3, 4–ジアジドテトラヒドロフラン

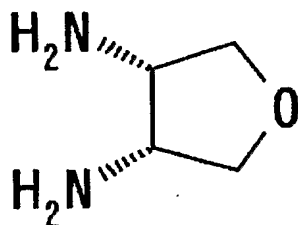


参考例169で得た化合物 (9.2 g) をN, N–ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (18 g) を加え、100℃にて18時間

加熱攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (3.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.83 (2H, dd,  $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$ ), 3.96–4.12 (4H, m).

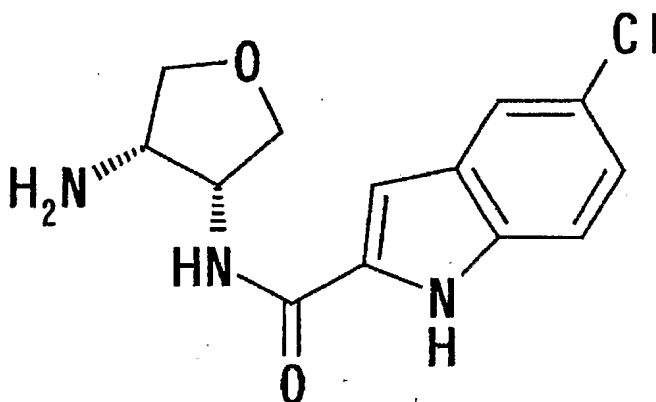
[参考例 171] (3R, 4S) – テトラヒドロ – 3, 4 – フランジアミン 2 塩酸塩



参考例 170 で得た化合物 (3.8 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下 18 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液を加え塩酸塩とした後、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (2.0 g) を得た。

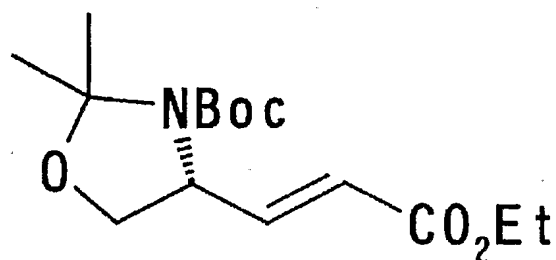
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.90 (2H, dd,  $J=9.0, 3.7\text{ Hz}$ ), 4.01–4.13 (4H, m), 8.84 (6H, s).

[参考例 172] N – [(3R\*, 4S\*) – 4 – アミノテトラヒドロ – 3 – フラニル] – 5 – クロロインドール – 2 – カルボキサミド



参考例 171 で得た化合物 (0.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、室温で 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (0.29 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.2 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.6 g) を順次加え、50℃にて1日間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール (9：1) からなる混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=95：5) にて精製し、標題化合物 (0.2 g) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-1.92 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J=9.3, 4.2 Hz), 3.68-3.80 (2H, m), 4.06 (1H, dd, J=9.3, 5.6 Hz), 4.21 (1H, dd, J=9.3, 6.8 Hz), 4.36-4.52 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.41 (1H, s).

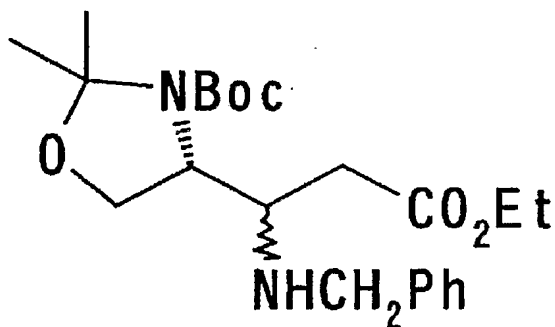
[参考例 173] (4R)-4-[ (E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 164 と同様にして、(4S) - 4 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.40 - 1.60 (15H, m), 3.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.09 (1H, dd,  $J=9.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.11 - 4.21 (2H, m), 4.32 - 4.64 (1H, m), 5.78 - 6.01 (1H, m), 6.67 - 6.89 (1H, m).

[参考例 174] (4R) - 4 - [1 - (ベンジルアミノ) - 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル] - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

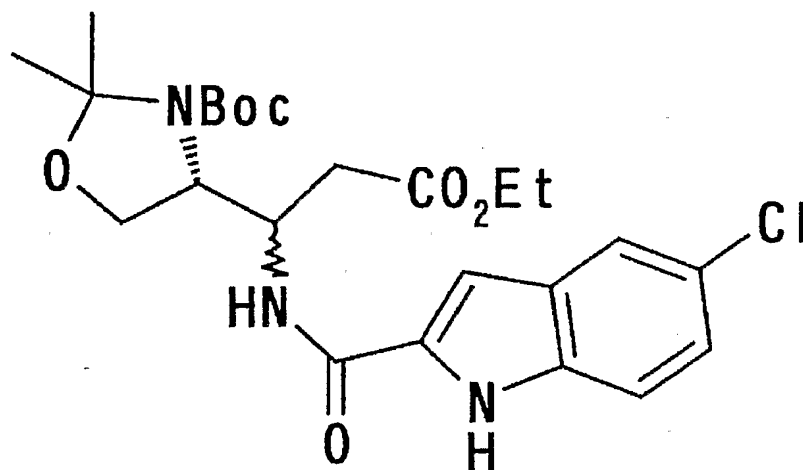


参考例 165 と同様にして、参考例 173 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.40 - 1.61 (15H, m), 2.21 - 2.32 (0.5H, m), 2.40

−2. 51 (1H, m), 2. 61−2. 72 (0. 5H, m), 3. 43−3. 50 (1H, m), 3. 67−3. 80 (1H, m), 3. 83 (2H, s), 3. 90−4. 03 (1H, m), 4. 04−4. 22 (4H, m), 7. 20−7. 40 (5H, m).

[参考例175] (4R)−4−(1−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}−3−エトキシ−3−オキソプロピル)−2, 2−ジメチル−1, 3−オキサゾリジン−3−カルボン酸 tert−ブチル エステル

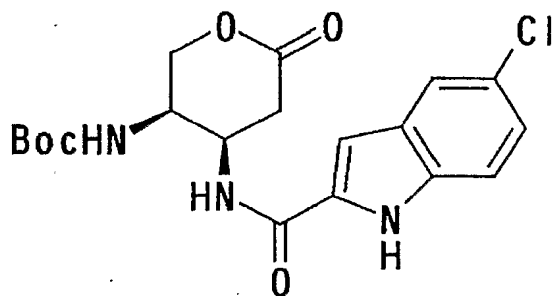


参考例166と同様にして、参考例174で得た化合物を接触還元してベンジル基を除去した後、参考例172と同様にして、5−クロロインドール−2−カルボン酸と縮合することにより、標題化合物を得た。

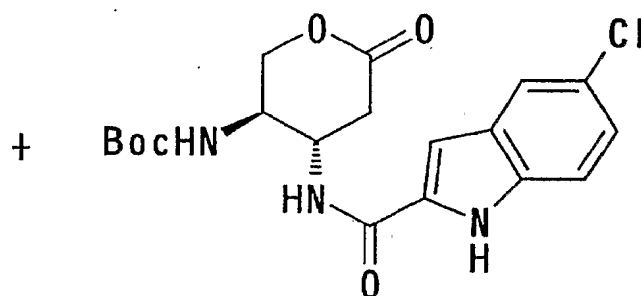
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 23 (1. 5H, t,  $J=6. 6\text{ Hz}$ ), 1. 25 (1. 5H, t,  $J=6. 6\text{ Hz}$ ), 1. 50 (4. 5H, s), 1. 54 (4. 5H, s), 1. 62 (6H, s), 2. 50−2. 70 (1. 5H, m), 2. 86 (0. 5H, dd,  $J=16. 4, 5. 5\text{ Hz}$ ), 3. 80−3. 90 (0. 5H, m), 4. 00−4. 31 (5H, m), 4. 41−4. 67 (0. 5H, m), 6. 85 (0. 5H, s), 6. 87 (0. 5H, s), 7. 10−7. 20 (1H, m), 7. 34 (0. 5H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7.

3.8 (0.5H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.88 (0.5H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.54 (0.5H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.40 (0.5H, s), 9.54 (0.5H, s).

[参考例 176] (3R, 4R) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ} - 6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (低極性化合物) および (3R, 4S) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ} - 6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (高極性化合物).



低極性化合物



高極性化合物

参考例 175 で得た化合物 (1.0 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を加え、4 時間攪拌した。反応液にクエン酸を加え pH 4.0 に調整し、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール (50 ml) に溶解し、トルエン・スルホン酸 1 水和物 (0.1 g) を加え 18 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 99 : 1) にて精



製し、標題の低極性化合物（0.3 g）および高極性化合物（0.3 g）を得た。

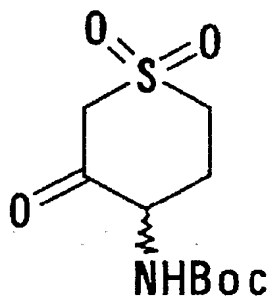
低極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 2.70 (1H, dd,  $J=16.5, 4.9\text{ Hz}$ ), 2.85 (1H, dd,  $J=16.5, 4.6\text{ Hz}$ ), 3.50–3.61 (1H, m), 3.71–3.81 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 5.30 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, s).

高極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (9H, s), 2.75 (1H, dd,  $J=16.5, 4.9\text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, dd,  $J=16.5, 4.6\text{ Hz}$ ), 3.41–3.52 (2H, m), 3.71–3.82 (1H, m), 3.85–3.94 (1H, m), 5.03 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, s), 7.22–7.31 (1H, m), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, s).

[参考例177] 1, 1, 3, -トリオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



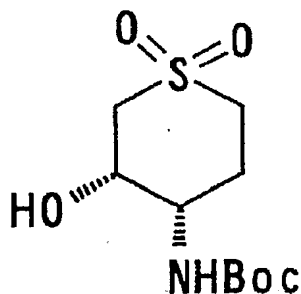
N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン スルホンメチル エス

テル (60.2 g) のテトラヒドロフラン (900 ml) 溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、0.5 M カリウムビス (トリメチルシリル) アミド (トルエン溶液、900 ml) を滴下後、 $-78^{\circ}\text{C}$  で2時間、室温で4時間半撹拌した。1 M 塩化アンモニウム水溶液を加え、撹拌した。反応液を分離後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、生じた固体をろ取することにより、標題化合物 (12.4 g) を得た。先に分離した水層を酢酸

エチル エステルで2回抽出し、有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。さらに、洗浄に使った水層を合わせ、再度酢酸 エチル エステルで抽出、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸 エチル エステル抽出液を合わせ、乾燥後減圧下に濃縮して、標題化合物 (27.7 g) を得た (標題化合物の全量: 40.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.85–1.96 (1H, m), 2.76–2.78 (1H, m), 3.34–3.46 (2H, m), 4.05 (1H, dd,  $J=13.5, 3.7\text{ Hz}$ ), 4.14 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 4.38–4.44 (1H, m), 5.46 (1H, br).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 262 ( $\text{M-H}^-$ ).

【参考例178】 (3R\*, 4R\*)-3-ヒドロキシ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



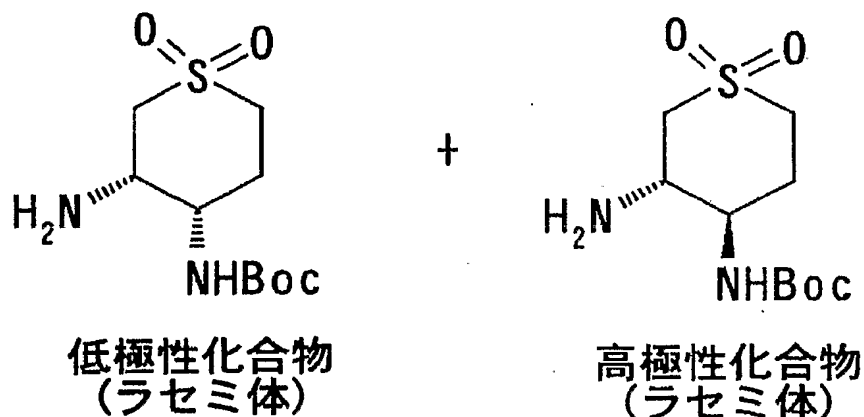
参考例177で得た化合物 (10.1 g) のメタノール (200 ml) 懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (2.17 g) を加え、室温で2時間撹拌した。反応

液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸 エチル エステルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分離後、水層を酢酸 エチル エステルで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、標題化合物 (9.96 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.21–2.36 (2H, m), 3.03–3.17 (2H, m), 3.26–3.28 (2H, m), 3.77–3.80 (2H, m), 4.26–4.28 (1H, m), 5.05–5.07 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 264  $[(M-H)^-]$ .

[参考例179] (3R\*, 4R\*)-3-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (低極性化合物) および (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (高極性化合物)



参考例178で得た化合物 (9.66 g) とトリフェニルホスフィン (10.5 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (6.96 g) を加え、室温で4時間半撈拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加え、生じた固体をろ取した。ろ取した固体をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝7：3）にて精製し、1, 1-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステルを含む混合物（7.25 g）を無色固体として得た。さらに、母液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝7：3）にて精製し、1, 1-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロチオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステルを含む混合物（9.18 g）を無色固体として得た（全量：16.4 g）。得られた混合物をジオキサン（60 ml）に溶解し、28%アンモニア水（60 ml）を加え、封管中60℃で4時間半攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮した。ジオキサンを留去後、塩化メチレンで5回抽出した。有機層を合わせ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝96：4）にて分離、精製することにより、標題の低極性化合物（2.31 g）および高極性化合物（4.31 g）を得た。

低極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 2.14–2.28 (2H, m), 3.01–3.08 (3H, m), 3.23 (1H, dd,  $J=13.8$ , 3.9 Hz), 3.47–3.49 (1H, m), 3.71–3.76 (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

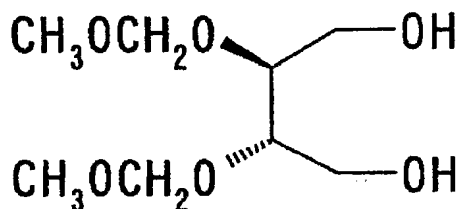
MS (ESI)  $m/z$  : 265 ( $M+H^+$ ).

高極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.94–2.01 (1H, m), 2.37–2.44 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J=11.2$ , 14.1 Hz), 3.04–3.07 (2H, m), 3.12–3.19 (1H, m), 3.26–3.30 (1H, m), 3.39–3.42 (1H, m), 4.62 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 265 ( $M+H^+$ ).

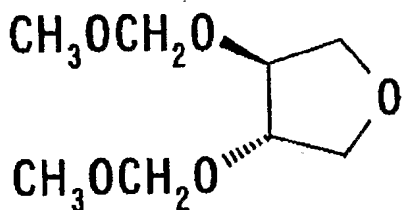
[参考例180] (2S, 3S) - 2, 3-ビス(メトキシメトキシ) - 1, 4-ブタンジオール



L-酒石酸ジエチル (8.6 g)、ジイソプロピルエチルアミン (40 ml) および塩化メチレン (40 ml) からなる混合溶液に、氷冷下クロロメチルメチルエーテル (4.8 ml) を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら18時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルエステルで希釈し、10%塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解した。水素化リチウムアルミニウム (2.2 g) のテトラヒドロフラン懸濁液に、氷冷下上記溶液を滴下し加え、氷冷下2時間撹拌した。氷冷下、10%硫酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加え1時間撹拌後、飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルエステルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (3.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.55 - 1.64 (2H, m), 3.44 (6H, s), 3.70 - 3.81 (6H, m), 4.70 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 4.76 (2H, d,  $J=6.9$  Hz).

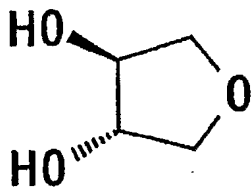
[参考例181] (3S, 4S) - 3, 4-ビス(メトキシメトキシ) テトラヒドロフラン



参考例 180 で得た化合物 (3.0 g)、トリフェニルホスフィン (4.5 g)、テトラヒドロフラン (10 ml) およびトルエン (40 ml) からなる混合溶液に、アゾジカルボン酸 ジエチル (2.64 ml) を滴下し加え、室温で 4 日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にヘキサン：ジエチルエーテル (1 : 1) からなる混合溶媒 (160 ml) を加え、3 時間攪拌後析出した不溶物をろ去した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 4 : 1) にて精製し、標題化合物 (1.95 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.38 (6H, s), 3.80 (2H, dd,  $J=9.2, 1.7\text{ Hz}$ ), 4.00 (2H, dd,  $J=9.2, 4.4\text{ Hz}$ ), 4.23 (2H, dd,  $J=4.4, 1.7\text{ Hz}$ ), 4.67 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.71 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ).

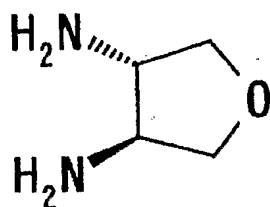
[参考例 182] (3S, 4S) テトラヒドロ-3, 4-フランジオール



参考例 181 で得た化合物 (1.95 g) のメタノール (6.0 ml) 溶液に、濃塩酸 (2.1 ml) を加え、18 時間攪拌した。反応液を濃縮、得られた残渣をクロロホルムで希釈し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物 (0.52 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.77 (2H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.73 (2H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, dd,  $J=10.2, 3.7\text{ Hz}$ ), 4.18–4.34 (2H, m).

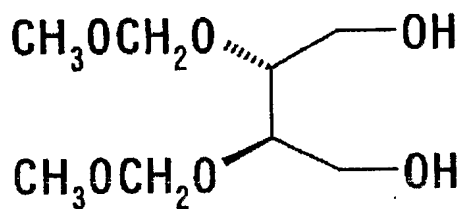
[参考例183] (3S, 4S) テトラヒドロ-3, 4-フランジアミン



参考例182で得た化合物から、参考例169～171に記載の方法と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35–1.46 (4H, m), 3.19 (2H, dd,  $J=5.6, 4.1\text{ Hz}$ ), 3.50 (2H, dd,  $J=9.0, 4.1\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, dd,  $J=9.0, 5.6\text{ Hz}$ ).

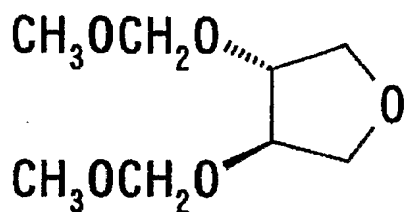
[参考例184] (2R, 3R)-2, 3-ビス(メトキシメトキシ)-1, 4-ブタンジオール



参考例180と同様にして、D-酒石酸ジエチルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  : 鏡像体である参考例180と一致。

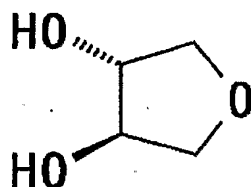
[参考例185] (3R, 4R)-3, 4-ビス(メトキシメトキシ) テトラヒドロフラン



参考例 181 と同様にして、参考例 184 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  : 鏡像体である参考例 181 と一致。

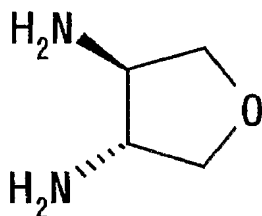
[参考例 186] (3R, 4R) テトラヒドロ-3, 4-フランジオール



参考例 182 と同様にして、参考例 185 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  : 鏡像体である参考例 182 と一致。

[参考例 187] (3R, 4R) テトラヒドロ-3, 4-フランジアミン

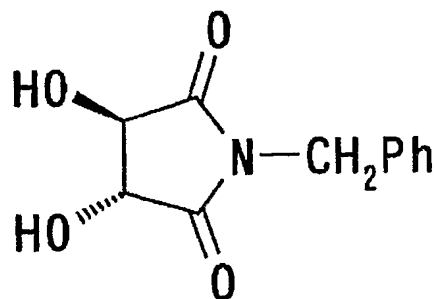


参考例 183 と同様にして、参考例 186 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  : 鏡像体である参考例 183 と一致。

[参考例 188] (3R, 4R) -1-ベンジル-3, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ピロリジンジオン

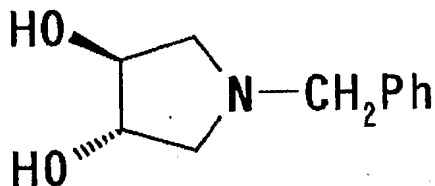




L-酒石酸 (30 g) およびベンジルアミン (22 ml) をキシレン (150 ml) に加えディーンスターク脱水装置を用い 150℃ にて 3 時間加熱還流した。反応液を一晩放冷後、結晶をろ取りアセトンにて洗浄した。得られた粗体をエタノールから再結晶することにより標題化合物 (23.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.36–4.40 (2H, m), 4.55 (each 1H, AB type d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.26–6.30 (2H, m), 7.25–7.35 (5H, m).

[参考例 189] (3S, 4S)-1-ベンジル-3,4-ピロリジンジオール

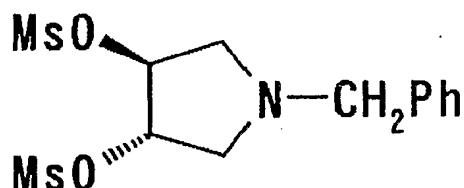


参考例 188 で得た化合物 (11 g) をテトラヒドロフラン (110 ml) に溶解し氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (5.69 g) を少しずつ加えた。室温に昇温し 1 時間さらに一晩加熱還流した。放冷後、氷冷し水 (5.7 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (5.7 ml)、水 (17.1 ml) の順に加え室温に戻し 1 時間攪拌した。析出物をセライトろ過し母液を濃縮後、酢酸エチルエステルより再結晶することにより標題化合物 (6.35 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40–2.44 (2H, m), 2.88–2.92 (2H, m), 3.58 (each 1H, AB type d,  $J=7$ ).

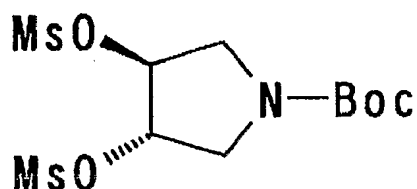
8 Hz), 4.04 (2H, t,  $J=4.2$  Hz), 7.25–7.34 (5H, m).

[参考例190] メタンスルホン酸 (3S, 4S)–1–ベンジル–4–[(メチルスルホニル)オキシ]ピロリジニル エステル



参考例169と同様にして、参考例189で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.76 (2H, dd,  $J=11, 4.6$  Hz), 3.08 (6H, s), 3.64 (2H, d,  $J=2.5$  Hz), 3.68–3.75 (2H, m), 5.12–5.15 (2H, m), 7.27–7.35 (5H, m).

[参考例191] (3S, 4S)–3,4–ビス[(メチルスルホニル)オキシ]–1–ピロリジンカルボン酸 tert–ブチル エステル

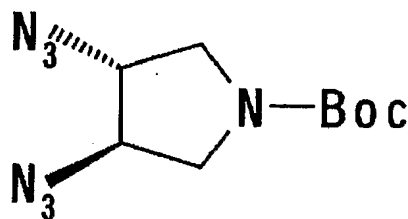


参考例190で得た化合物 (1.57 g) を1,2–ジクロロエタン (16 ml) に溶かし室温にて、クロロギ酸1–クロロエチル (0.73 ml) を加え4時間加熱還流した。溶媒を減圧下、留去した後、得られた残渣にメタノール (16 ml) を加え1時間加熱還流し放冷、濃縮、酢酸 エチル エステルより結晶をろ取することにより (3S, 4S)–3,4–ビス–[(メチルスルホニル)オキシ]ピロリジン 塩酸塩 (1.30 g) を無色結晶として得た。得られた塩酸塩およびトリエチルアミン (1.40 ml) の塩化メチレン (26 ml) 溶液

に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (1.15 ml) を加え室温にて一晩攪拌した。濃縮後、酢酸 エチル エステルにて希釈し水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル：ヘキサン=1：9～1：1) にて精製し標題化合物 (1.40 g) を得た。

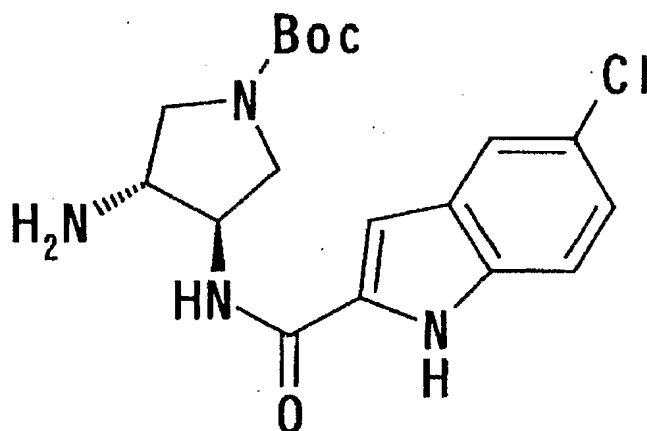
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 3.12 (6H, s), 3.70–3.73 (2H, m), 3.79 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.82 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 5.19 (2H, br).

[参考例192] (3*R*, 4*R*)-3,4-ジアジド-1-ピロリジンカルボン酸 *tert*-ブチル エステル



参考例170と同様にして、参考例191で得た化合物から標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 3.37–3.46 (2H, m), 3.64–3.71 (2H, m), 3.96 (2H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ).

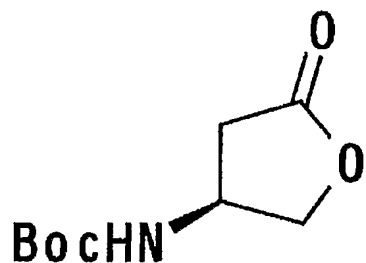
[参考例193] (3*R*, 4*R*)-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル エステル



参考例 171 および 172 に記載の方法と同様にして、参考例 192 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 2.95–3.00 (1H, m), 3.09–3.13 (1H, m), 3.52 (1H, dd,  $J=10, 6.5\text{ Hz}$ ), 3.68 (1H, dd,  $J=10, 7.8\text{ Hz}$ ), 4.04–4.09 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, br).

[参考例 194] (3S)–5–オキソテトラヒドロ–3–フラニルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



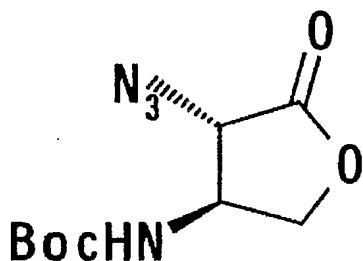
(3S)–(–)–テトラヒドロ–5–オキソ–3–フラニルカルバミン酸ベンジル

エステル (3.3 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、二炭酸ジ-

*tert*-ブチル (4.1 g) および 10%パラジウム炭素 (0.4 g) を加え、水素雰囲気下 1 日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 4 : 1) にて精製し、標題化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 2.45 (1H, dd,  $J = 17.8, 2.7 \text{ Hz}$ ), 2.86 (1H, dd,  $J = 17.8, 7.3 \text{ Hz}$ ), 4.12–4.23 (1H, m), 4.54–4.62 (2H, m), 4.85–4.95 (1H, m).

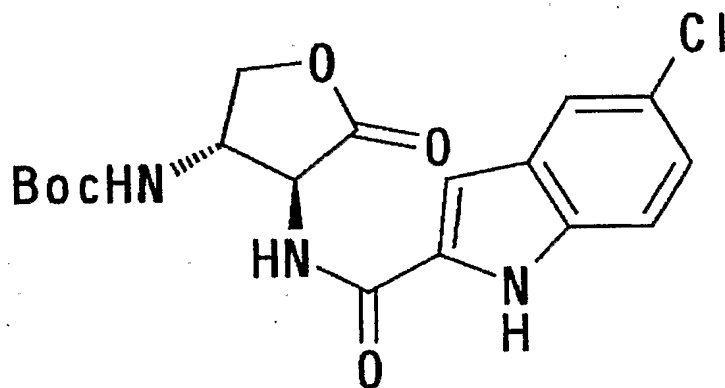
[参考例 195] (3*S*, 4*S*)-4-アジド-5-オキソテトラヒドロ-3-フラニルカルバミン酸 *tert*-ブチル エステル



参考例 194 で得た化合物 (0.87 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  にて 1M リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン溶液、8.65 ml) を滴下し 30 分間攪拌した。ついで、*p*-トルエンスルホニルアジド (1.02 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、5 分間攪拌後、トリメチルクロロシラン (1.7 ml) を加え、徐々に室温に戻しながら 2 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、10%塩酸水溶液、5%飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 4 : 1) にて精製し、標題化合物 (0.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 4.09 (1H, dt,  $J=15.3, 7.6\text{ Hz}$ ), 4.12–4.23 (1H, m), 4.37–4.50 (1H, m), 4.54 (1H, dd,  $J=9.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 4.81–4.90 (1H, m).

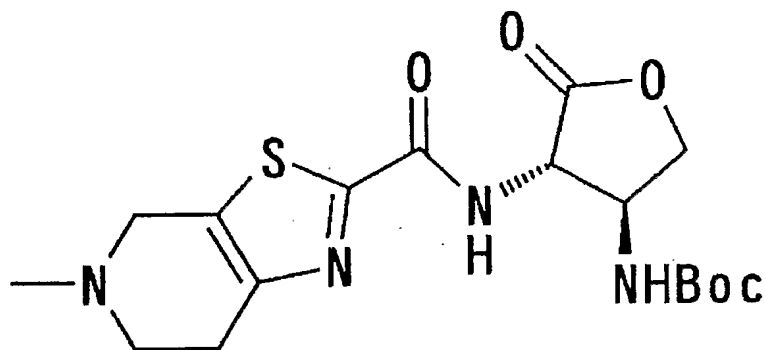
[参考例196] (3S, 4S)–4–{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–5-オキソテトラヒドロ–3-フラニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例90および91に記載の方法と同様にして、参考例195で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 4.01–4.13 (1H, m), 4.20–4.36 (1H, m), 4.78–4.93 (2H, m), 6.15 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.03–7.11 (1H, m), 7.20–7.28 (1H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 9.27 (1H, s).

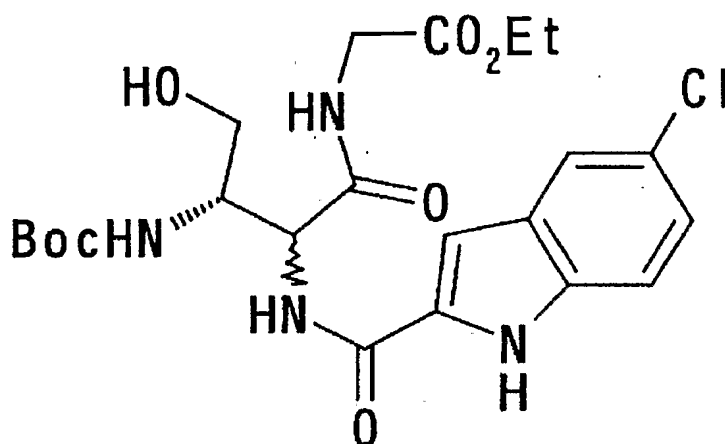
[参考例197] (3S, 4S)–4–{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}–5-オキソテトラヒドロ–3-フラニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 90 と同様にして、参考例 195 で得た化合物から (3 S, 4 S) - 4 - アミノ - 5 - オキソテトラヒドロ - 3 - フラニルカルバミン酸 tert - ブチル エステルを得た後、参考例 91 の反応条件に準じて、参考例 10 で得た化合物を反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.79–3.02 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.03–4.12 (1H, m), 4.21–4.36 (1H, m), 4.80–4.95 (2H, m), 6.14–6.24 (1H, m), 7.76–7.85 (1H, m).

[参考例 198] 2 - [ ( (3 S) - 3 - [ (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 4 - ヒドロキシブタノイル) アミノ] 酢酸 エチル エステル



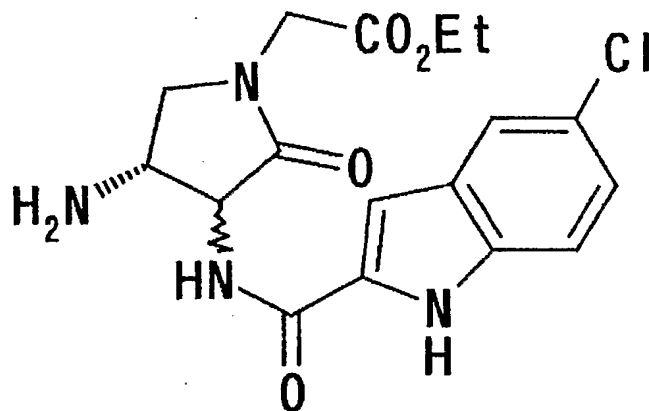
参考例 196 で得た化合物 (0.4 g)、グリシン エチル エステル 塩酸塩 (1.0 g)、トリエチルアミン (1.0 ml) をエタノール (20 ml) に加え、60℃で18時間加熱撹拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=98：2) にて精製し、標題化合物 (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.17 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.34 (6H, s), 1.36 (3H, s), 3.51–3.63 (0.6H, m), 3.72–3.80 (2H, m), 4.06 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.11–4.23 (1.4H, m), 4.67–4.82 (1H, m), 4.85–4.91 (1H, m), 6.48 (0.4H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 6.80 (0.6H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7.10–7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (0.4H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.73 (0.6H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.23–8.31 (0.6H, m), 8.34–8.41 (0.4H, m), 8.43–8.50 (1H, m), 11.83 (1H, s).

[参考例 199] 2-((4R)-4-アミノ-3-{[(5-クロロインドー



ル-2-イル) カルボニル] アミノ} -2-オキソピロリジン-1-イル) 酢酸  
エチル エステル 塩酸塩

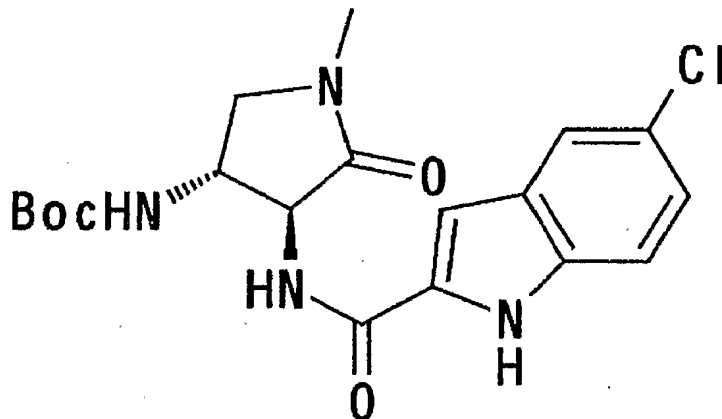


参考例 181 に記載の反応条件を用いて参考例 198 で得た化合物をピロリドン誘導体に変換後、参考例 69 と同様にして *tert*-ブトキシカルボニル基を除去して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.23 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.31–3.40 (0.6H, m), 3.57 (0.4H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 3.90–4.23 (4H, m), 4.42 (0.6H, dd,  $J=12.0, 6.1\text{ Hz}$ ), 4.50–4.60 (0.4H, m), 4.62 (0.6H, dd,  $J=12.0, 3.9\text{ Hz}$ ), 5.12–5.23 (0.4H, m), 7.17 (0.4H, s), 7.20 (0.4H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (0.6H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (0.6H, s), 7.44 (0.4H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.50 (0.6H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.20–8.33 (1H, m), 8.71–8.94 (3.6H, m), 9.22–9.35 (0.4H, m), 11.97 (0.4H, s), 12.44 (0.6H, s).

[参考例 200] (3R, 4S) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル

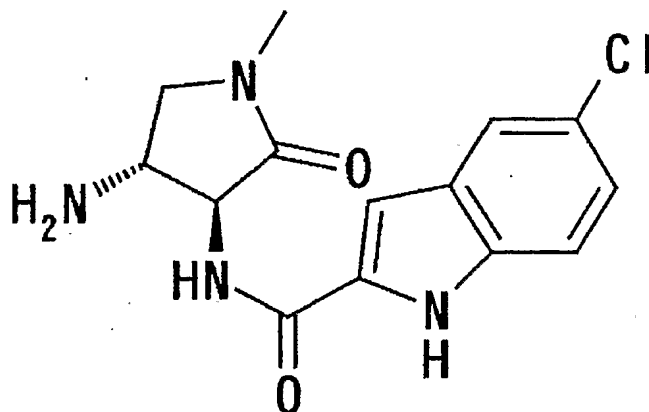
カルボニル] アミノ} - 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - イルカルバ  
ミン酸 tert - ブチル エステル



参考例 198 と同様にして参考例 196 で得た化合物とメチルアミン（40%  
メタノール溶液）との反応で得た化合物を参考例 181 と同様の条件で処理し、  
標題化合物を得た。

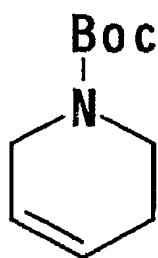
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 2.90 (3H, s),  
4.26 (1H, br. s), 4.36 (2H, m), 4.51–4.52 (1  
H, m), 5.35 (1H, br. s), 6.95–6.99 (2H, m), 7.  
22–7.32 (3H, m), 7.63 (1H, s), 8.95 (1H, br.  
s)

[参考例 201] N-[(3S, 4R)-4-アミノ-1-メチル-2-オキソ  
ピロリジン-3-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



参考例 69 と同様にして、参考例 200 で得た化合物を処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.95 (3H, d, J=5.1 Hz), 3.91–3.93 (1H, m), 4.19 (1H, d, J=3.7 Hz), 4.36 (1H, dd, J=11, 1.7 Hz), 4.48 (1H, dd, J=11, 2.0 Hz), 6.90–6.97 (2H, m), 7.21–7.33 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.90 (1H, s)

[参考例 202] 3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル

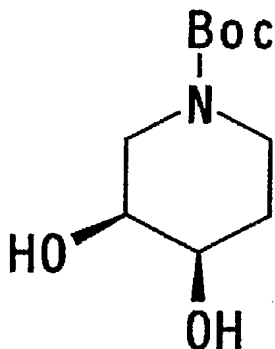


1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (2.50 g) と 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (3.0 ml) の混合物に、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.55 g) を加え室温にて 20 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を 0.5 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する

ことにより、標題化合物 (5.08 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 2.12 (2H, br. s), 3.48 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, br. s), 5.60 (1H, br. s), 5.78–5.90 (1H, m).

[参考例203] ( $3R^*$ ,  $4S^*$ ) – 3, 4–ジヒドロキシ–1–ピペリジンカルボン酸 tert–ブチル エステル

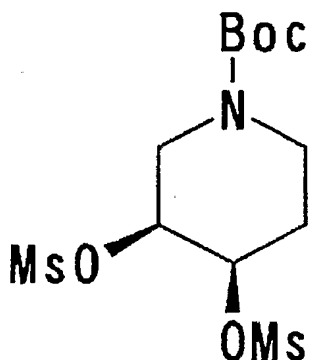


参考例202で得た化合物 (18.45 g) をアセトニトリル (200 ml) に溶解し、水 (38 ml)、0.039 モル四酸化オスミウム水溶液 (82 ml)、N–メチルモルホリン N–オキシド (23.13 g) を加え、室温にて17時間攪拌した。過剰の酸化剤を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル エステルで抽出した。有機層を水、0.5規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル=1:3) で精製し、標題化合物 (15.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.60–1.73 (1H, m), 1.77–1.90 (1H, m), 2.68 (1H, br. s), 2.80–3.20 (1H, br), 3.22–3.32 (1H, m), 3.42 (1H, dd,  $J=14.3, 3.4\text{ Hz}$ ), 3.50–3.62 (2H, m), 3.77 (1H, br s), 3.81–3.92 (1H, m).

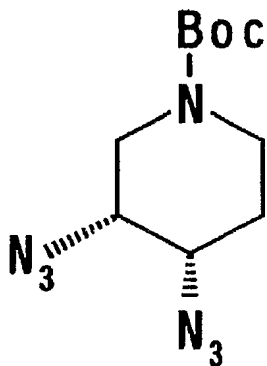
[参考例204] ( $3R^*$ ,  $4S^*$ ) – 3, 4–ビス [(メチルスルホニル) オキ

シ] -1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル



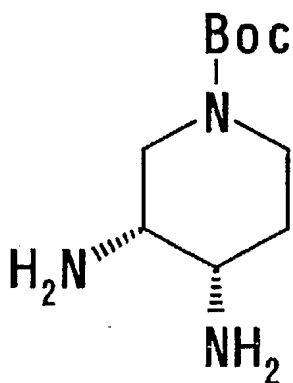
参考例169と同様にして、参考例203で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.85–1.97 (1H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 3.00–4.20 (4H, m), 3.12 (6H, s), 4.85 (1H, br. s), 4.94 (1H, br. s).

[参考例205] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジアジド-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル



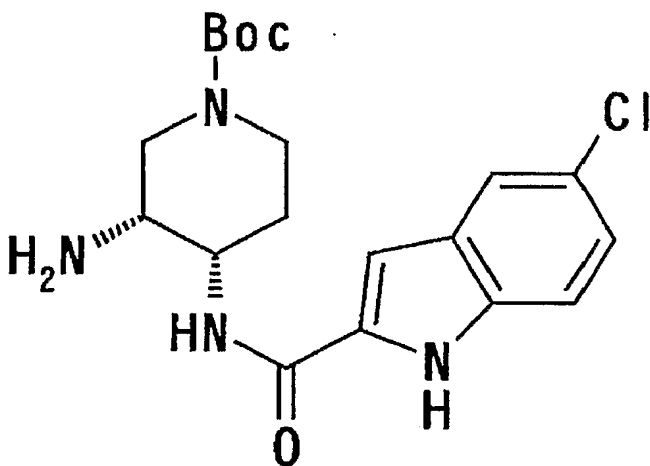
参考例170と同様にして、参考例204で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.70–1.80 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 3.05–4.00 (6H, m).

[参考例206] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジアミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 171 と同様にして、参考例 205 で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.48–1.60 (2H, m), 1.80–2.10 (4H, br), 2.85–2.91 (2H, m), 2.97 (1H, br. s), 3.09 (1H, dd,  $J=13.6$ , 2.7 Hz), 3.74 (1H, dd,  $J=13.6$ , 4.2 Hz), 3.81 (1H, s).

[参考例 207] (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル

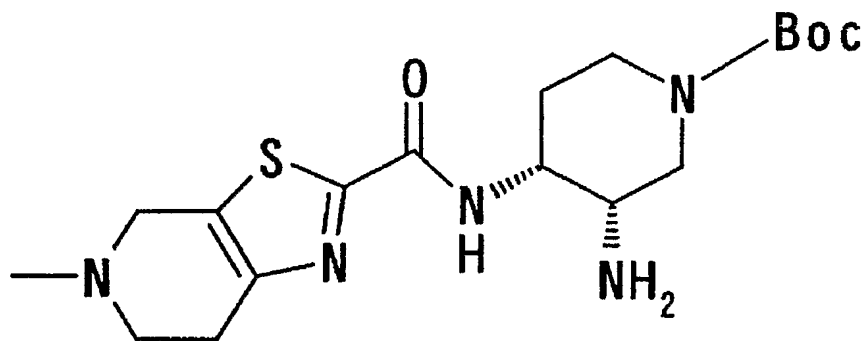


参考例 206 で得た化合物 (3.23 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (

100 ml) に溶かし、トリエチルアミン (2.08 ml) と参考例 52 で得た化合物 (3.80 g) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝20：1～10：1) にて精製し、標題化合物 (2.70 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.58 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.75–1.90 (1H, m), 2.95 (1H, br. s), 2.98–3.05 (1H, m), 3.19–3.28 (1H, m), 3.74 (1H, dd,  $J=19.5, 15.4\text{ Hz}$ ), 3.79 (1H, br. s), 4.04–4.12 (1H, m), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, br. d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, s).

[参考例 208] (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジんカルボン酸 tert-ブチル エステル

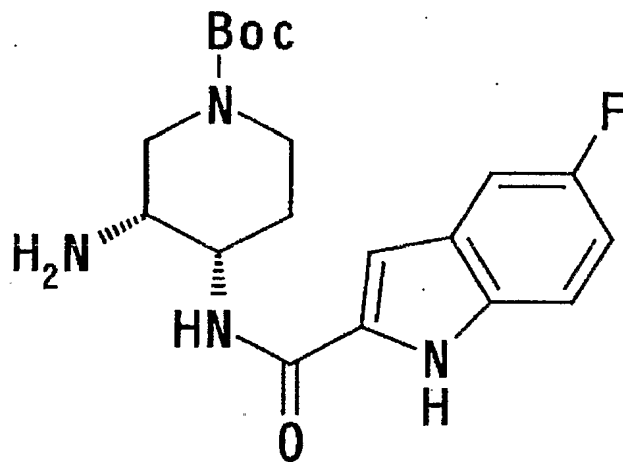


参考例 206 で得た化合物 (3.23 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.08 ml) を加えた。次いで、

参考例 149 で得た化合物 (3.83 g) を加え、室温下 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1~5:1) で分離し、標題化合物 (2.27 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–1.62 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.78–1.88 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.81 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.85–2.98 (3H, m), 3.00–3.15 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.80–4.15 (3H, m), 7.79 (1H, br. s).

[参考例 209] (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 172 と同様にして、参考例 206 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

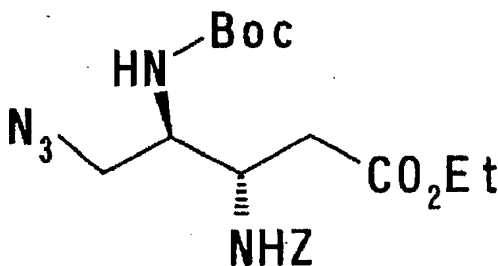
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40–1.70 (3H, m), 1.48 (9H, s), 2.79–2.92 (1H, m), 2.99–3.14 (1H, m),



4. 00–4. 23 (3H, m), 6. 85 (1H, s), 7. 04 (1H, t,  $J=9. 0, 2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 07–7. 20 (1H, br), 7. 27 (1H, dd,  $J=9. 0, 2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 35 (1H, d,  $J=9. 0, 4. 4\text{ Hz}$ ), 9. 25–9. 50 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 377 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例210] (3S, 4R)–5–アジド–3–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–4–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]吉草酸エチル エステル

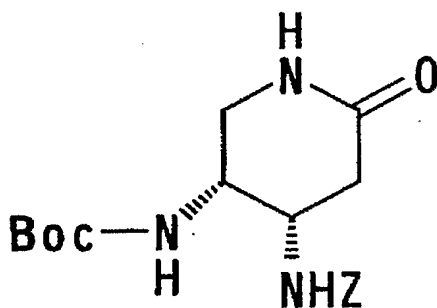


参考例168で得た(3S, 4S)–化合物(低極性化合物)(7. 1g)の塩化メチレン(100ml)溶液に、氷冷下トリエチルアミン(4. 80ml)および塩化メタンスルホニル(1. 55ml)を順次滴下し、氷冷下30分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、メタンスルホニル体(9. 20g)を得た。得られたメタンスルホニル体、アジ化ナトリウム(5. 64g)およびN, N–ジメチルホルムアミド(100ml)からなる混合溶液を、80℃で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチル エステルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)にて精製し標題化合物(5. 42g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 2.56–2.68 (2H, m), 3.48–3.60 (2H, m), 3.88–3.97 (1H, m), 4.04–4.20 (3H, m), 4.88–4.97 (1H, br), 5.10 (2H, s), 5.60–5.75 (1H, br), 7.30–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 211] (4S, 5R)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-オキソピペリジン-4-イルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例 210 で得た化合物 (5.42 g) のエタノール (150 ml)、テトラヒドロフラン (10.0 ml) 混合溶液に、リンドラー触媒 (2.71 g) を加え、水素雰囲気下 3 時間攪拌した後、窒素条件下 14 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液とし、トリエチルアミン (3.0 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌を行った。反応液を酢酸

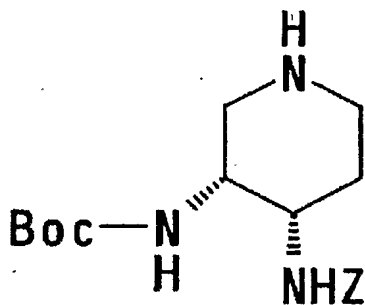
エチル エステルで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=25:1) にて精製し、標題化合物 (2.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.30–2.50 (1

H, br), 2.65–2.90 (1H, br), 3.15–3.30 (1H, br), 3.35–3.65 (1H, br), 4.00–4.25 (2H, br), 5.11 (2H, s), 5.55–5.60 (1H, br), 5.65–5.90 (1H, br), 6.25–6.55 (1H, br), 7.28–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 364 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 212] (3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン–4–イルカルバミン酸 ベンジル エステル



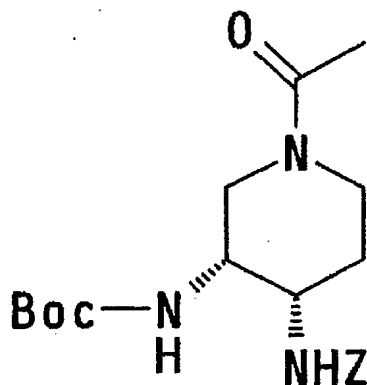
参考例 211 で得た化合物 (2.49 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に、氷冷下 1 モルボラン・テトラヒドロフラン錯体 (テトラヒドロフラン溶液、34.0 ml) を滴下し、徐々に室温に戻しながら 20 時間攪拌した。反応液にメタノール (100 ml) を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、エタノール (45 ml)、水 (5 ml)、およびトリエチルアミン (10 ml) を加え、24 時間加熱還流を行った。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水=7：3：1, 下層) にて精製し、標題化合物 (1.61 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.65–1.72 (2H, m), 2.67 (1H, t,  $J=12.0$  Hz), 2.82 (12H, d,  $J=12.0$  Hz), 2.90–3.10 (1H, br), 3.60–3.80 (2H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 5.00–5.20 (2H,

m), 5.40–5.60 (2H, br), 7.25–7.74 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

[参考例213] (3R, 4S)–1–アセチル–4–{ [(ペンジルオキシ)カルボニル] アミノ} ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチルエステル



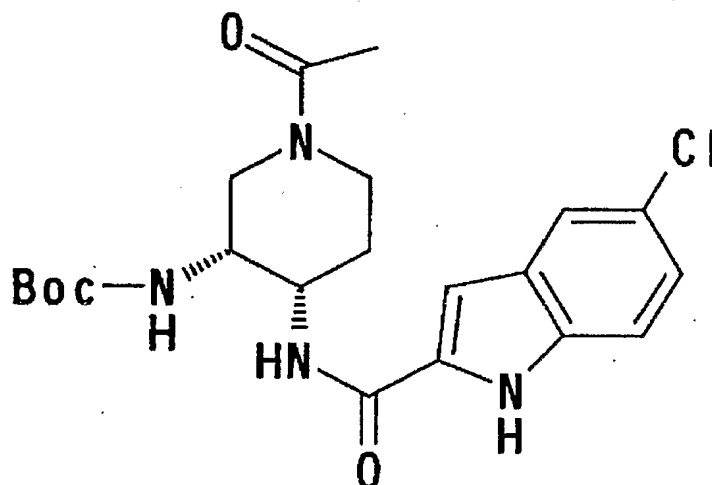
参考例212で得た化合物を、塩化メチレン中トリエチルアミン存在下に塩化アセチルと反応させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.85–2.15 (2H, m), 2.07 (1.5H, s), 2.14 (1.5H, s), 2.75–2.90 (1H, m), 3.10–3.20 (0.5H, m), 3.25–3.35 (0.5H, br. d,  $J=14.2$  Hz), 3.65–4.05 (3H, m), 4.38–4.47 (0.5H, br. d,  $J=13.0$  Hz), 4.5, 4–4.63 (0.5H, m), 4.69–4.83 (1H, br), 4.98–5.20 (2.5H, m), 5.90–6.05 (0.5H, br), 7.30–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例214] (3R, 4S)–1–アセチル–4–{ [(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル] アミノ} ピペリジン–3–イルカルバミン酸 t

tert-ブチル エステル

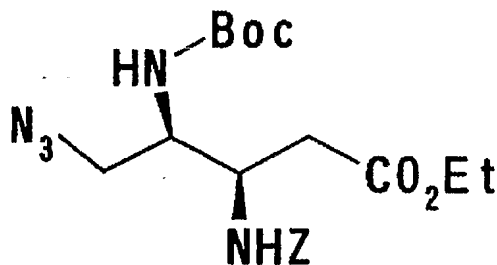


参考例 213 で得た化合物 (745 mg) のエタノール (50 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (532 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。セライトろ過により不溶物を除去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (467 mg) で参考例 68 と同様に処理して、標題化合物 (650 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.60–1.80 (2H, m), 2.12 (1H, s), 2.16 (2H, s), 2.30–2.45 (0.5H, m), 2.67–2.82 (0.3H, m), 2.89 (0.7H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 3.23 (0.7H, t,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 3.37 (0.3H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 3.81–3.95 (1H, m), 4.05–4.33 (2H, m), 4.62–4.72 (0.3H, br), 4.77 (0.7H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 5.10–5.27 (1H, m), 6.81 (0.3H, br. s), 6.85 (0.7H, s), 7.21 (1H, br. d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (0.3H, br. s), 7.61 (0.7H, s), 8.55–8.65 (0.5H, br), 9.43–9.53 (0.7H, br), 9.60–9.70 (0.3H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 435 ( $M+H^+$ ).

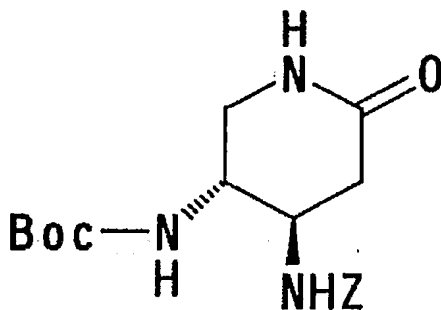
[参考例215] (3R, 4R) - 5-アジド-3- { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 4- [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] 吉草酸  
エチル エステル



参考例210と同様にして、参考例168で得た(3R, 4S)-化合物(高極性化合物)から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 2.51-2.63 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.03-4.23 (3H, m), 5.10 (2H, s), 5.11-5.24 (1H, m), 5.54-5.60 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m).

[参考例216] (4R, 5R) - 5- [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 2-オキソピペリジン-4-イルカルバミン酸 ベンジル エステル

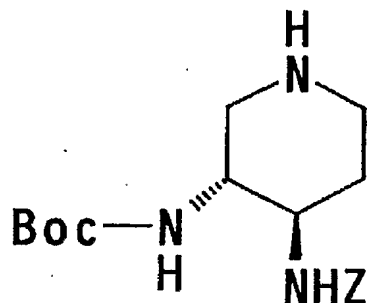


参考例215で得た化合物を、参考例211と同様に処理し、標題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 2.19 (1H, d,  $J=17.4, 9.1\text{Hz}$ ), 2.41–2.51 (1H, m), 2.97 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 3.00–3.11 (1H, m), 3.51–3.64 (1H, m), 3.67–3.73 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.71–6.80 (1H, m), 7.20–7.30 (5H, m), 7.44–7.52 (1H, m), 8.30 (1H, s).

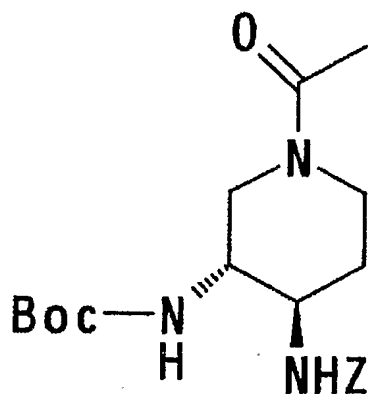
[参考例217] (3R, 4R)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン–4–イルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例216で得た化合物を、参考例212と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 2.05 (2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 2.40 (1H, t,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 2.63 (1H, t,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.09 (1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 3.31 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.42–3.53 (2H, m), 4.80–4.91 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.23–5.32 (1H, m), 7.34–7.41 (5H, m).

[参考例218] (3R, 4R)–1–アセチル–4–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

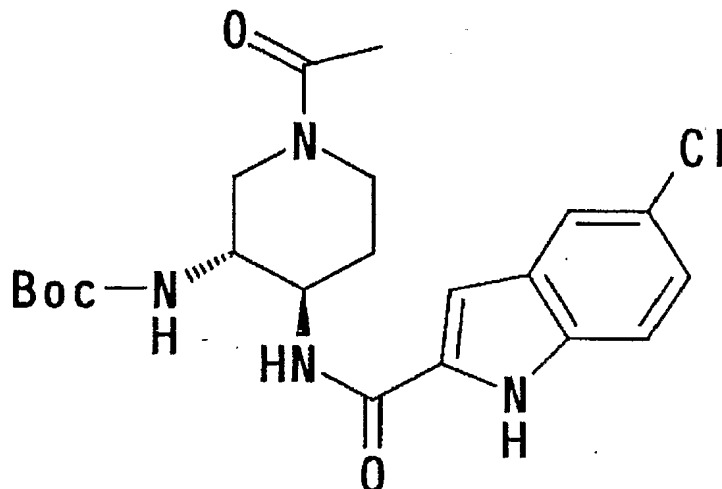


参考例 2 1 7 で得た化合物を、参考例 2 1 3 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 2 (9H, s), 1. 5 3–1. 6 7 (1 H, m), 1. 8 9–2. 0 0 (1H, m), 2. 0 9 (1. 5H, s), 2. 1 5 (1. 5H, s), 2. 5 7 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2. 7 8 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3. 2 0–3. 3 0 (1H, m), 3. 4 0–3. 5 6 (2H, m), 4. 2 3–4. 3 1 (1H, m), 4. 4 5–4. 5 6 (1H, m), 5. 0 1–5. 0 8 (1H, m), 5. 1 0 (2H, s), 7. 3 2–7. 4 4 (5H, m).

[参考例 2 1 9] (3 R, 4 R) – 1 – アセチル – 4 – { [(5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン – 3 – イルカルバミン酸 *tert* – ブチル エステル

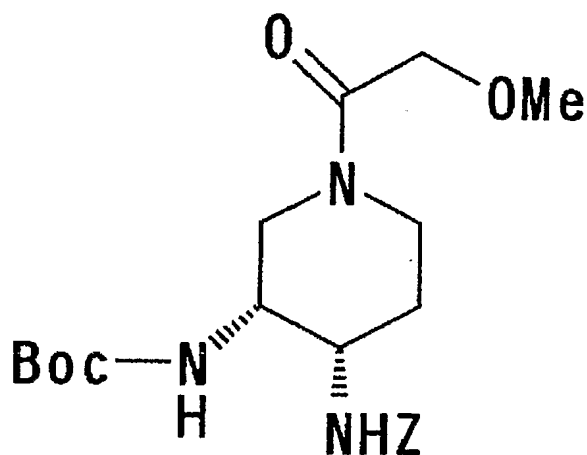




参考例 218 で得た化合物を、参考例 214 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 1.42–1.56 (2H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.12 (1.5H, s), 2.17 (1.5H, s), 2.31–2.43 (1H, m), 2.67–3.00 (1H, m), 3.55–3.63 (1H, m), 3.78–4.00 (1H, m), 4.03–4.21 (1H, m), 4.78–5.24 (2H, m), 6.91 (0.5H, s), 6.92 (0.5H, s), 7.22–7.32 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, s), 9.45 (0.5H, s), 9.51 (0.5H, s).

[参考例 220] (3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン–4–イルカルバミン酸 ベンジル エステル

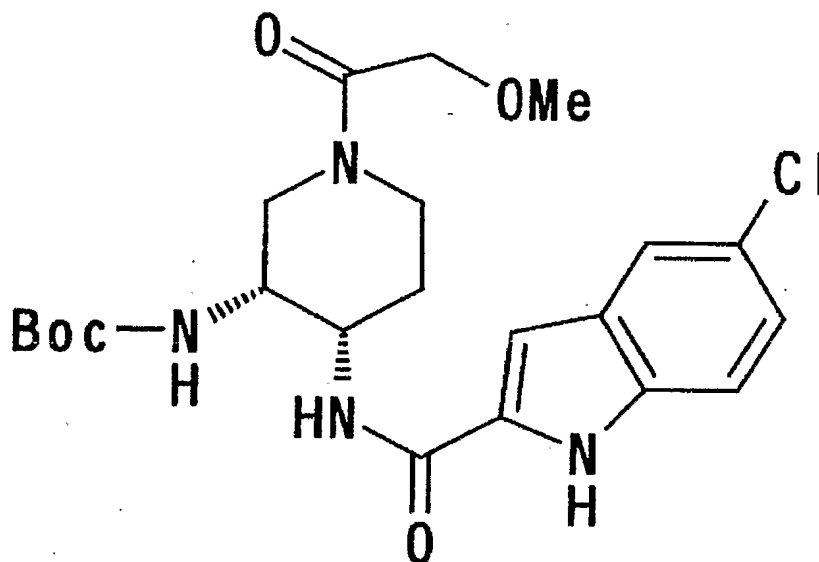


参考例 2 1 2 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、参考例 2 1 3 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.70–2.15 (2H, m), 2.70–2.85 (1H, m), 2.90–3.30 (1H, m), 3.35–3.70 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.75–3.90 (2H, m), 3.90–4.25 (3H, m), 4.40–4.80 (1H, m), 5.05–5.09 (1H, m), 5.10 (2H, br. s), 7.30–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 322 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 2 2 1] (3R, 4S)–4–{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

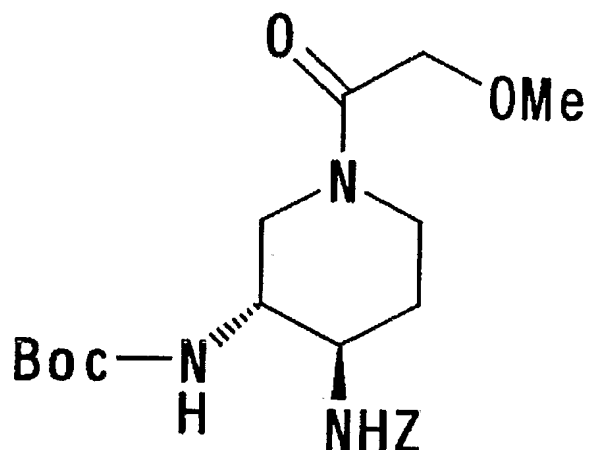


参考例 214 と同様にして、参考例 220 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.60–1.80 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.70–2.80 (0.6H, m), 2.90–3.00 (0.4H, m), 3.15–3.30 (0.4H, m), 3.32–3.40 (0.6H, m), 3.46, 3.49 (total 3H, each s), 3.85–4.30 (5H, m), 4.55–4.80 (1H, m), 5.11 (0.4H, br. s), 6.05 (0.6H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 8.40–8.60 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 465 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

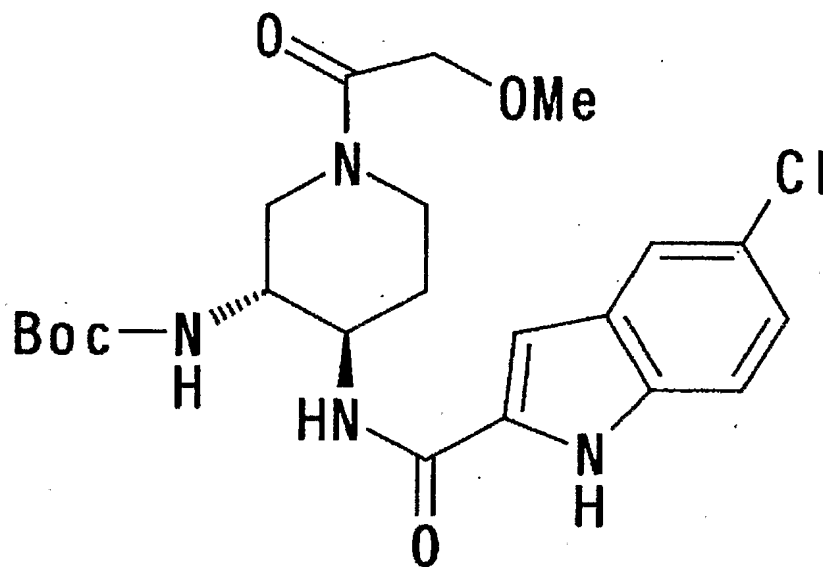
[参考例 222] (3R, 4R)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン–4-イルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例 2 1 3 と同様にして、参考例 2 1 7 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 41 (9H, s), 1. 45–1. 67 (1H, m), 2. 01–2. 14 (1H, m), 2. 63 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2. 75 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3. 20–3. 30 (1H, m), 3. 32–3. 41 (5H, m), 3. 44–3. 56 (2H, m), 4. 21–4. 32 (1H, m), 4. 50–4. 63 (1H, m), 5. 03–5. 08 (1H, m), 5. 09 (2H, s), 7. 32–7. 40 (5H, m).

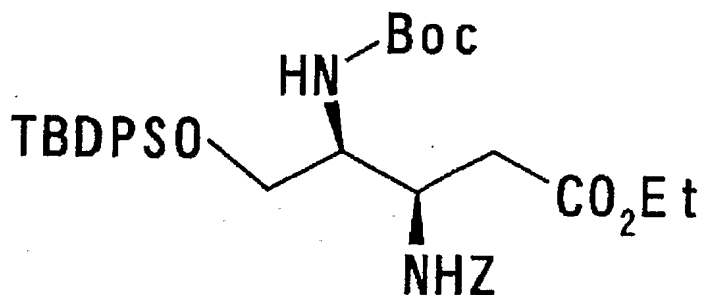
[参考例 2 2 3] (3R, 4R)–4–{ [(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–1–(2–メトキシアセチル)ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



参考例 2 1 4 と同様にして、参考例 2 2 2 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

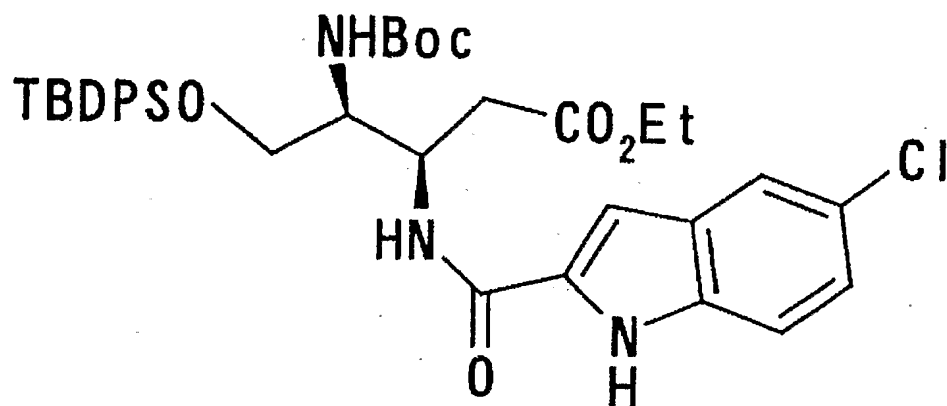
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 1.41–1.56 (2H, m), 2.11–2.23 (0.5H, m), 2.34–2.50 (0.5H, m), 2.78–2.89 (0.5H, m), 3.01–3.12 (0.5H, m), 3.42 (5H, s), 3.45–3.56 (1H, m), 3.78–3.89 (1H, m), 4.00–4.21 (2H, m), 4.78–5.21 (2H, m), 6.91 (0.5H, s), 6.93 (0.5H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 9.37 (0.5H, s), 9.54 (0.5H, s).

[参考例 2 2 4] (3R, 4S) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 5 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } 吉草酸 エチル エステル



参考例 168 で得た (3R, 4S) - 化合物 (高極性化合物) (0.74 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (0.47 ml)、イミダゾール (0.19 g)、および tert-ブチルクロロジフェニルシラン (0.7 ml) を順次加え、徐々に室温に戻しながら 4 日間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 8 : 1) にて精製し、標題化合物 (0.85 g) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (9H, s), 1.19 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.40 (9H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.60 (1H, dd, J = 15.9, 4.5 Hz), 3.56-3.67 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 11.2, 4.5 Hz), 3.78-3.89 (1H, m), 4.08 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.21-4.30 (1H, m), 4.99-5.13 (3H, m), 5.41-5.52 (1H, m), 7.40-7.53 (6H, m), 7.60-7.72 (4H, m).

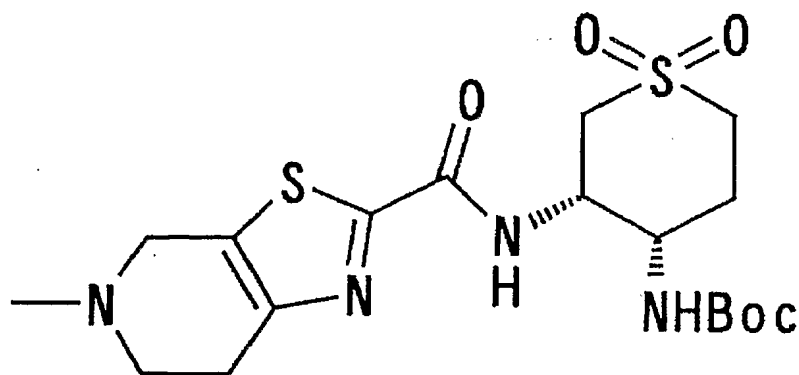
[参考例 225] (3R, 4S) - 4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5-{[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} - 3-{[(5-クロロインドール 2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル



参考例 214 と同様にして、参考例 224 で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を除去し、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (9H, s), 1.20 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.32 (9H, s), 2.40–2.52 (1H, m), 2.71 (1H, dd,  $J=15.9, 4.5\text{ Hz}$ ), 3.67–3.81 (2H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 4.56–4.74 (1H, m), 5.00–5.11 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40–7.50 (6H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.63–7.74 (5H, m), 9.01–9.14 (1H, m).

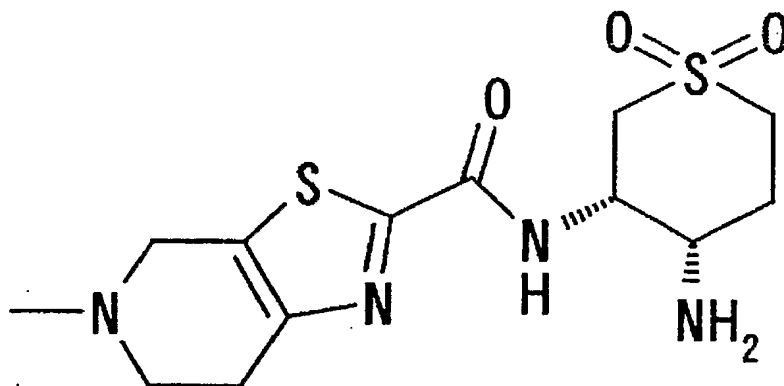
[参考例 226] ( $3R^*$ ,  $4R^*$ )-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 68 と同様にして、参考例 179 で得た (3R\*, 4R\*) -化合物 (低極性化合物) と参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 2.30–2.37 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.82–2.85 (2H, m), 2.92–2.95 (2H, m), 3.17–3.20 (4H, m), 3.40–3.43 (1H, m), 3.69–3.77 (2H, m), 3.97–3.98 (1H, m), 4.98 (1H, br), 5.25 (1H, br).

[参考例 227] N-(3R\*, 4R\*)-4-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 226 で得た化合物を、参考例 69 と同様に処理し、標題化合物を得た。

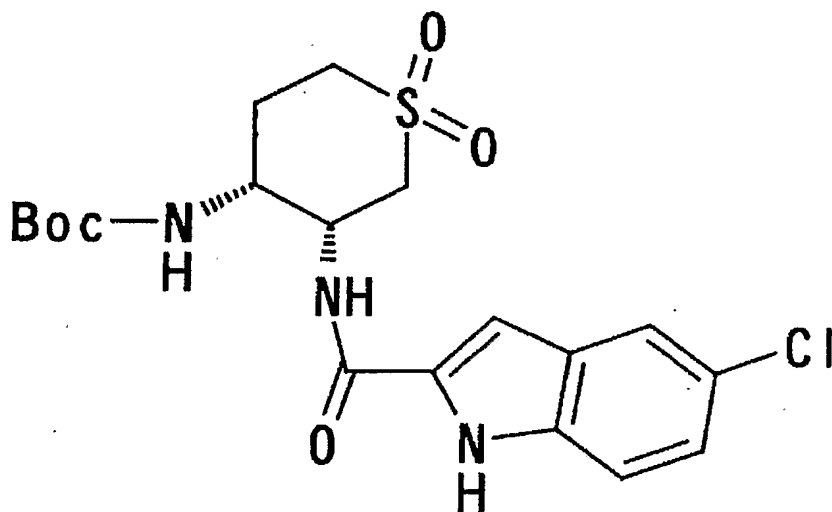
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.29–2.33 (2H, m), 2.93



(3H, s), 3.16 (2H, br), 3.40 (2H, br), 3.52 (2H, br), 3.69–3.76 (3H, m), 4.48 (1H, br), 4.71–4.82 (2H, m), 8.34 (2H, br), 8.82 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 345 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例228] (3R\*, 4R\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

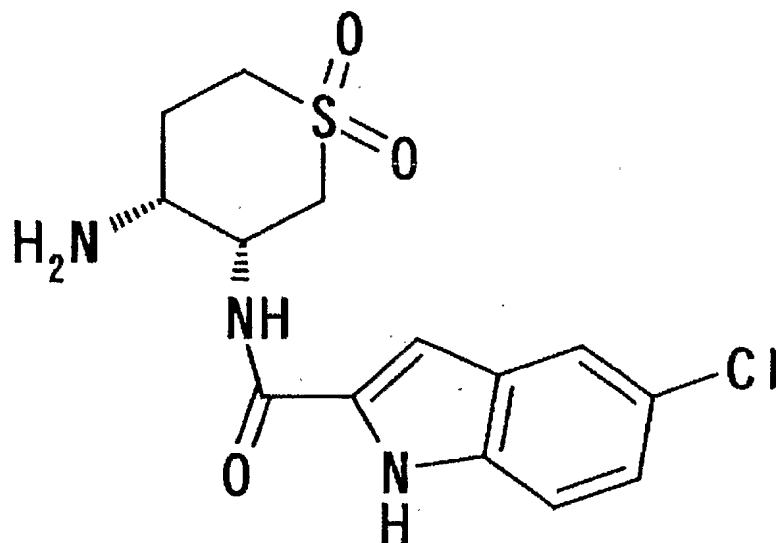


参考例68と同様にして、参考例179で得た(3R\*, 4R\*)-化合物(低極性化合物)と5-クロロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.34 (9H, s), 2.09 (2H, br), 3.07 (1H, d, J=12.6 Hz), 3.24–3.28 (1H, m), 3.48 (2H, br), 4.12 (1H, br), 4.53 (1H, br), 7.04 (1H, s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (1H, s), 8.37 (1H, br), 11.81 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 442 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 229] N-[(3R\*, 4R\*)-4-アミノ-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

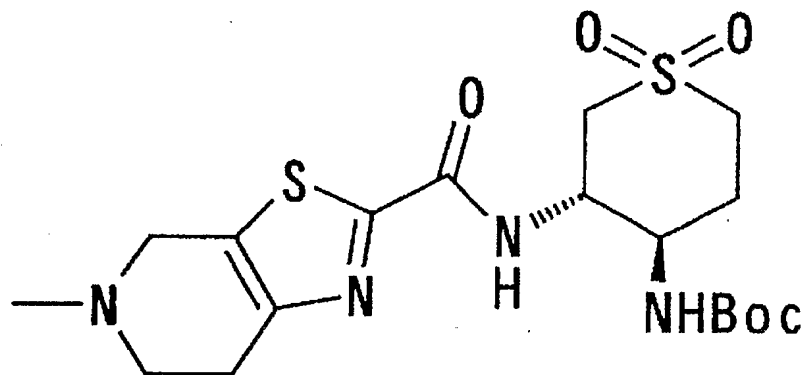


参考例 228 で得た化合物を参考例 69 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.24–2.33 (2H, m), 3.43–3.55 (3H, m), 3.60–3.66 (1H, m), 3.77 (1H, br), 4.75–4.79 (1H, m), 7.18–7.21 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.39 (2H, br), 8.58 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 11.93 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 342 ( $M+H^+$ ).

[参考例 230] (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

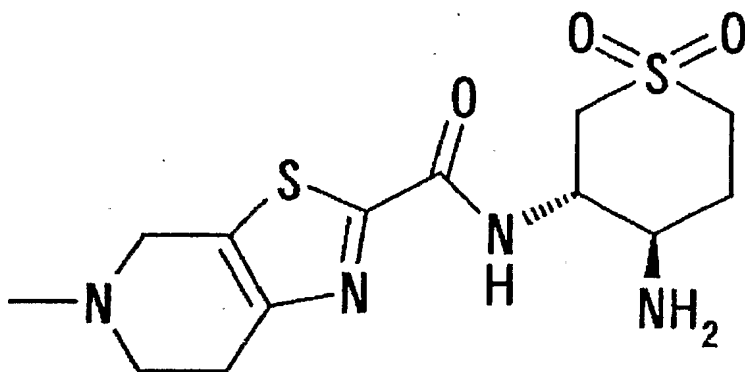


参考例 98 と同様にして、参考例 179 で得た (3R\*, 4S\*) - 化合物 (高極性化合物) と、参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.14–2.24 (1H, m), 2.33–2.38 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.78–2.83 (2H, m), 2.86–2.95 (2H, m), 3.08–3.14 (3H, m), 3.55 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 3.68 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.86–3.88 (1H, m), 4.45–4.53 (1H, m), 4.75 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

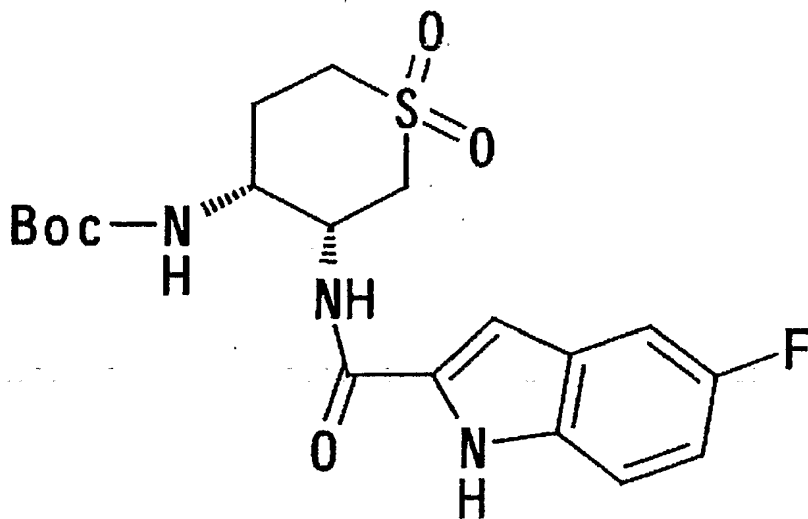
MS (ESI)  $m/z$ : 445 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 231] N-[(3R\*, 4S\*)-4-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 230 で得た化合物を、参考例 69 と同様に処理し、標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.03–2.12 (1H, m), 2.51 (1H, br), 2.93 (3H, s), 3.14 (2H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 3.28 (2H, br), 3.33 (2H, br), 3.48 (3H, br), 3.72 (2H, br), 4.49 (2H, br), 4.71–4.74 (1H, m), 8.38 (2H, br), 9.21–9.24 (1H, m).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 345 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 232] (3R\*, 4R\*)-3-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

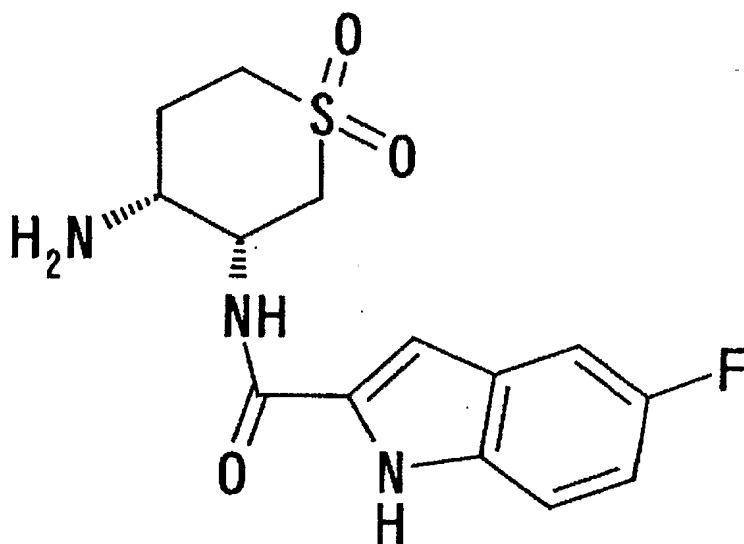


参考例 68 と同様にして、参考例 179 で得た (3R\*, 4R\*) - 化合物 (低極性化合物) と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 2.10–2.13 (2H, m), 3.06 (1H, br), 3.37–3.49 (3H, m), 4.13 (1H, br), 4.57 (1H, br), 6.95–7.01 (2H, m), 7.14 (1H, br), 7.30 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=8.8, 4.5\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, br), 11.68 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 426 ( $M+H^+$ ).

[参考例 233] N-[(3R\*, 4R\*)-4-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



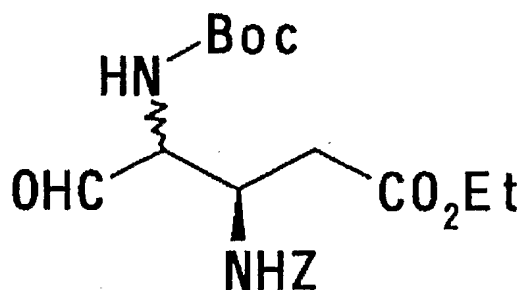
参考例 232 で得た化合物を、参考例 69 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.25–2.31 (1H, m), 2.47 (1H, br), 3.30 (1H, br), 3.49–3.53 (2H, m),

3. 60–3. 66 (1H, m), 3. 78 (1H, br), 4. 79 (1H, br), 7. 01–7. 05 (1H, m), 7. 21 (1H, s), 7. 38 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 44 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 8. 40 (2H, br), 8. 56 (1H, br), 11. 81 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 326 ( $M+H^+$ ).

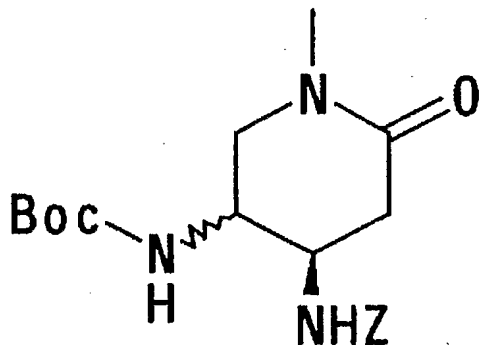
[参考例234] (3R)–3–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–5–オキソ吉草酸 エチル エステル



参考例168で得た(3R, 4S)–化合物(高極性化合物)(0.5g)、ジメチルスルホキシド(6.8ml)、およびトリエチルアミン(2.6ml)からなる混合溶媒に、室温で三酸化硫黄ピリジン錯塩(1.5g)を徐々に加え、20分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸 エチル エステルで抽出し、得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸 エチル エステル=3：1)にて精製し、標題化合物(0.51g)を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 25 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1. 44 (9H, s), 2. 51–2. 70 (2H, m), 4. 01–4. 23 (2H, m), 4. 45–4. 67 (1H, m), 5. 00–5. 23 (2H, s), 5.

2.4–5.42 (1H, m), 7.23–7.43 (5H, m), 9.63 (0.5H, s), 9.67 (0.5H, s).

[参考例235] (4R)–5–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–メチル–2–オキソピペリジン–4–イルカルバミン酸 ベンジル エステル

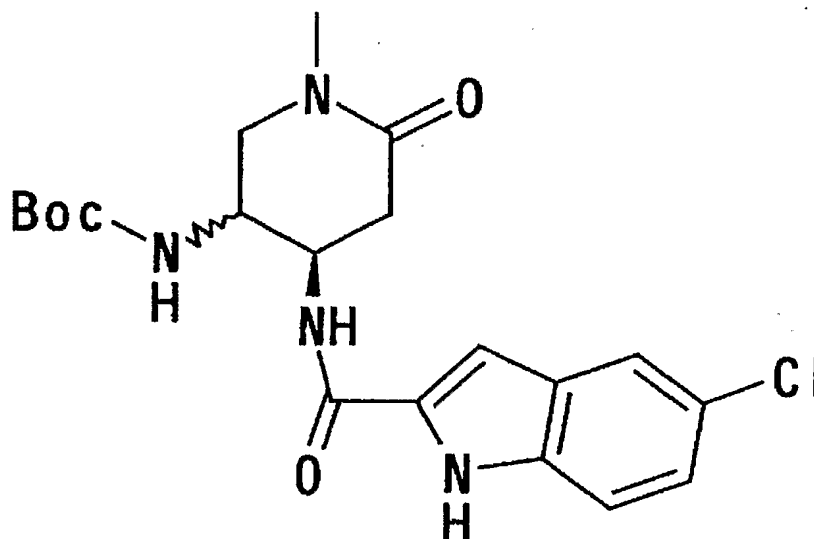


参考例234で得た化合物 (0.51 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、氷冷下酢酸 (0.27 ml) および 2 M メチルアミン (テトラヒドロフラン溶液、1.0 ml) を順次加え、徐々に室温に戻しながら 1 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g) を加え 18 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をトルエン (20 ml) に溶解した。本溶液に、トリエチルアミン (2 ml) を加え 2 時間加熱還流を行い、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=98：2) にて精製し、標題化合物 (0.28 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.36 (3.6H, s), 1.38 (5.4H, s), 2.22–2.43 (1H, m), 2.44–2.61 (1H, m), 2.72 (1.2H, s), 2.80 (1.8H, s), 3.10 (0.5H, dd, J=12.5, 8.3 Hz), 3.21–3.30 (0.5H, m), 3.33–3.45 (1H, m), 3.56–3.82 (1H, m), 3.89

−4.00 (1H, m), 4.94 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 5.00 (1.2H, s), 5.01 (0.8H, s), 6.89–7.02 (0.5H, m), 7.23–7.44 (5.5H, m).

[参考例236] (4R)−4−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}−1−メチル−6−オキソピペリジン−3−イルカルバミン酸 tert−ブチル エステル



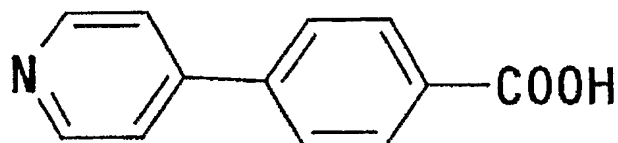
参考例214と同様にして、参考例235で得た化合物と5−クロロインドール−2−カルボン酸から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.24 (5.4H, s), 1.35 (3.6H, s), 2.43–2.56 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.10–3.20 (1H, m), 3.30–3.52 (1H, m), 3.83–3.91 (0.4H, m), 4.02–4.10 (0.6H, m), 4.20–4.31 (0.6H, m), 4.43–4.54 (0.4H, m), 6.94 (0.6H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.30 (0.4H, s), 8.36 (0.4



H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 8.43 (0.6H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 11.75 (0.6H, s), 11.78 (0.4H, s).

[参考例 237] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 塩酸塩

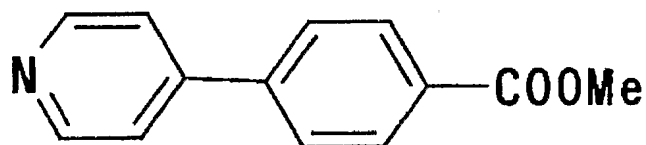


4-ブロモピリジン 塩酸塩 (11.7 g) と 4-カルボキシフェニルボロン酸 (10.0 g) をトルエン (250 ml) - 水 (250 ml) の混合溶媒に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (5.0 g) と無水炭酸ナトリウム (25.4 g) を順次加えて、120℃で19時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸エチルエステルを加え、水で抽出し、水層に濃塩酸を加えて酸性にした。水層を酢酸エチルエステルで洗浄した後、水層を濃縮して析出する固体をろ取し、標題化合物 (8.37 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.11 (2H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.14 (2H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.35 (2H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 8.97 (2H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 200 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 238] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

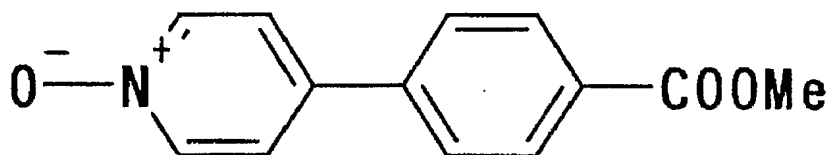


参考例 237 で得た化合物 (12.4 g) をメタノール (200 ml) に溶解し、室温で濃硫酸 (5 ml) を加えて3時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルエステル

で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物 (9.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.96 (3H, s), 7.54 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ).

[参考例 239] 4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピリジン N-オキシド

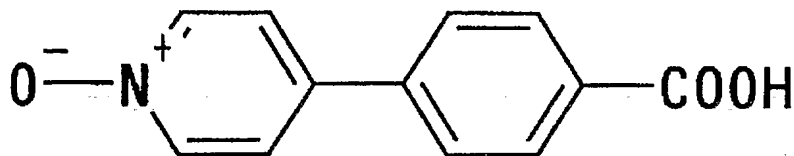


参考例 238 で得た化合物 (1.49 g) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、70% m-クロロ過安息香酸 (3.46 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 7.86 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 230 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 240] 4-(4-カルボキシフェニル)ピリジン N-オキシド

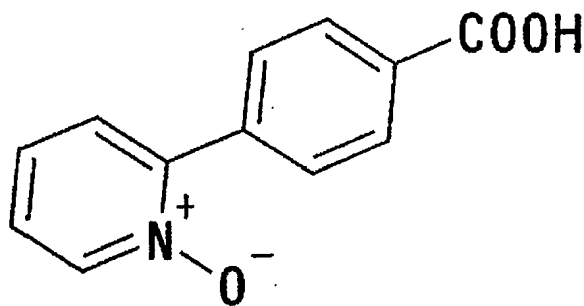


参考例 239 で得た化合物 (802 mg) をジオキサン (20 ml) に溶解し、

1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、1 時間還流した後、室温で 2 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液 (5 ml) を加えて中和し、さらに水 (5 ml) を加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (627 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 7.85 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.03 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

[参考例 241] 2-(4-カルボキシルフェニル)-1-ピリジン N-オキシド

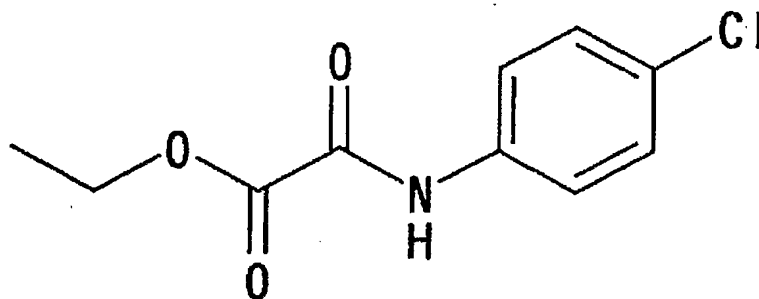


2-ブロモピリジンより、参考例 237、238、239、240 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.41-7.45 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.94 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.02 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.34-8.38 (1H, m), 13.09 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 242] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸 エチル エステル

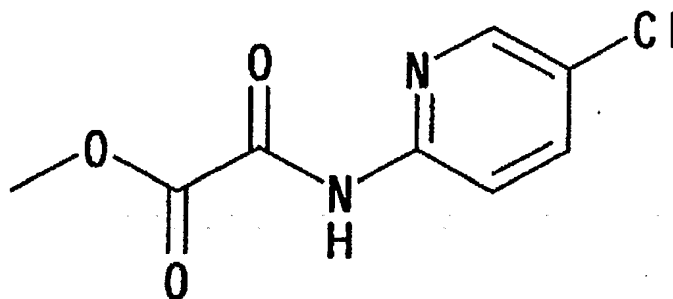


4-クロロアニリン（1.16 g）と塩化メチレン（26 ml）の溶液に、氷冷下、トリエチルアミン（1.52 ml）、クロロオキソ酢酸 エチル エステル（1.11 ml）を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、残渣にヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、乾燥し、標題化合物（1.89 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.42 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

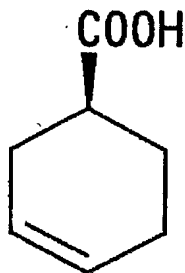
〔参考例243〕 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル



2-アミノ-5-クロロピリジン（1.16 g）およびトリエチルアミン（1.

51 ml) を塩化メチレン (26 ml) に溶解し、氷冷下にクロロオキソ酢酸エチル エステル (1.10 ml) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=3：1) で精製した。得られた淡黄色固体をメタノール (20 ml) に溶解し、50℃で11時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し析出した結晶をろ取、乾燥して標題化合物 (0.43 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.39 (1H, br. s).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例244] (1S) - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸



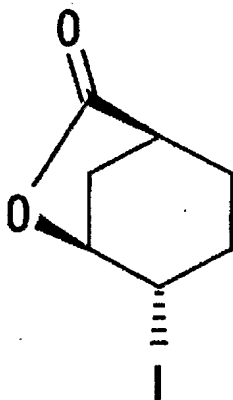
(1S) - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸の (R) - (+) -  $\alpha$  - メチルベンジルアミン塩 (J. Am. Chem. Soc., 1978年, 100巻, 5199 - 5203頁) (95.0 g) を酢酸 エチル エステル (1.6 l) および2規定塩酸 (1.6 l) に溶解し、有機層を分取後、水層を酢酸 エチル エステル (500 ml  $\times$  2回) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 ml  $\times$  2回) で洗浄し、有機層を分取した。水層を酢酸 エチル エステル (200 ml) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、すべての有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して標題化合物 (

48.3 g)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -104^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66–1.77 (1H, m), 2.00–2.20 (3H, m), 2.20–2.38 (2H, m), 2.57–2.65 (1H, m), 5.65–5.75 (2H, m)。

[参考例245] (1S, 4S, 5S)–4–ヨード–6–オキサビシクロ[3.2.1]オクタン–7–オン



参考例244で得た化合物(48.0 g)、塩化メチレン(580 ml)、ヨウ化カリウム(82.1 g)、炭酸水素ナトリウム(42.0 g)および水(530 ml)の混合物に、内温5℃でヨウ素(125.4 g)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に1規定チオ硫酸ナトリウム水溶液(800 ml)を加えた後、塩化メチレン(1 L、500 ml)で抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液(300 ml)、水(500 ml)および飽和食塩水(300 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。析出した結晶をろ取し、ヘキサンで洗浄後、乾燥して標題化合物(89.5 g)を得た。

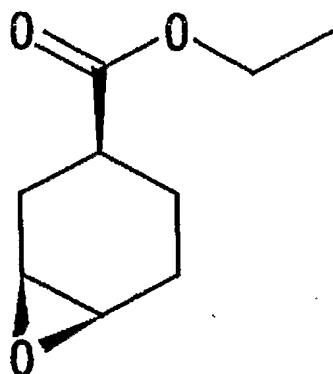
融点: 130–131℃。

$[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78–1.96 (2H, m), 2.12 (1

H, dd,  $J=16.5\text{ Hz}$ ,  $5.2\text{ Hz}$ ),  $2.35-2.50$  (2H, m),  $2.65-2.70$  (1H, m),  $2.80$  (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ),  $4.45-4.55$  (1H, m),  $4.77-4.87$  (1H, m).

[参考例246] (1S, 3S, 6R) - 7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 エチル エステル



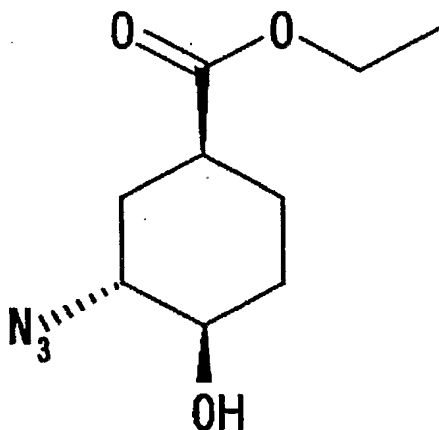
参考例245で得た化合物 (89.3 g) のエタノール (810 ml) 懸濁液に室温で攪拌しながら2規定水酸化ナトリウム水溶液 (213 ml) を加えて3時間攪拌した。反応液を35℃の浴温上で減圧濃縮し、得られた油状物に水 (500 ml) を加え、塩化メチレン (500 ml および 300 ml) で抽出した。有機層を水 (300 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=85:15) で精製して標題化合物 (41.3 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.25$  (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ),  $1.50-1.70$  (2H, m),  $1.71-1.82$  (1H, m),  $2.08-2.28$  (4H, m),  $3.16$  (2H, s),  $4.12$  (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ )。

[参考例247] (1S, 3R, 4R) - 3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘ

キサンカルボン酸 エチル エステル



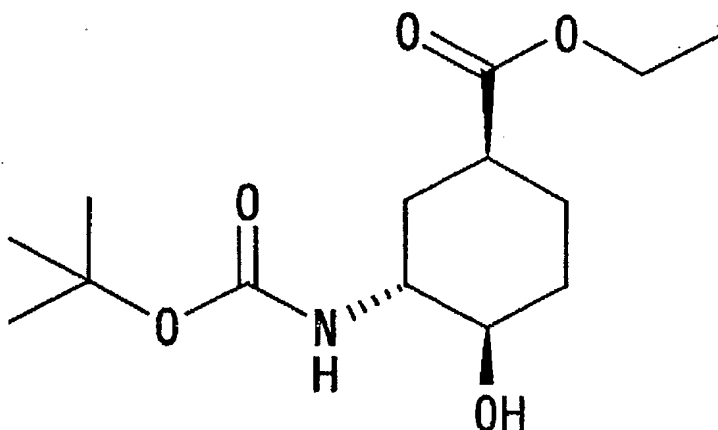
参考例 246 で得た化合物 (41.0 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (300 ml)、塩化アンモニウム (19.3 g) およびアジ化ナトリウム (23.5 g) の混合物を 76℃ で 13 時間攪拌した。不溶物をろ取後、ろ液を乾固することなく減圧濃縮し、残留物に先のろ取物を加えて、水 (500 ml) に溶解した。酢酸 エチル エステル (500 ml、300 ml) で抽出し、水洗、飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標題化合物 (51.5 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +8^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.37–1.64 (3H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.04–2.16 (1H, m), 2.32–2.41 (1H, m), 2.44 (1H, br. s), 2.68–2.78 (1H, m), 3.45–3.60 (2H, m), 4.17 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ).

[参考例 248] (1S, 3R, 4R)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



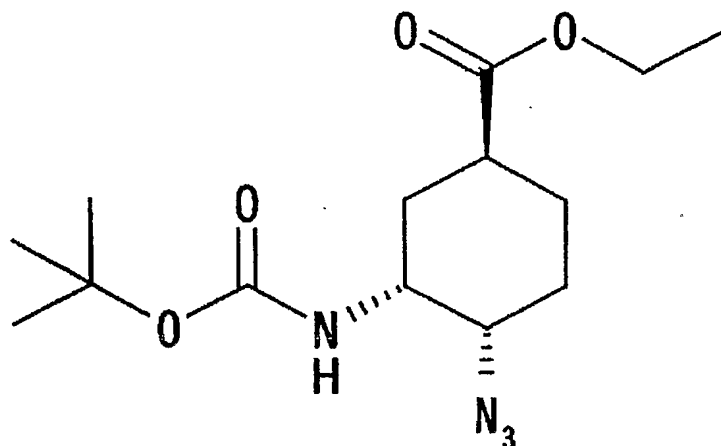


参考例 247 で得た化合物 (51.2 g)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (68.1 g)、5%パラジウム炭素 (5.0 g) および酢酸 エチル エステル (1000 ml) の混合物を、水素圧 (7 kg/cm<sup>2</sup>) 下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=4:1→3:1) で精製した。ヘキサンから結晶化して、標題化合物 (46.9 g) を得た。さらに、母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100:1) で精製して標題化合物 (6.74 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$  (c=1, クロロホルム)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.38–1.57 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.86–1.95 (1H, m), 2.05–2.17 (1H, m), 2.29–2.39 (1H, m), 2.61–2.68 (1H, m), 3.34 (1H, br. s), 3.39–3.48 (1H, m), 3.53–3.64 (1H, m), 4.10–4.24 (2H, m), 4.54 (1H, br. s)。

[参考例 249] (1S, 3R, 4S)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



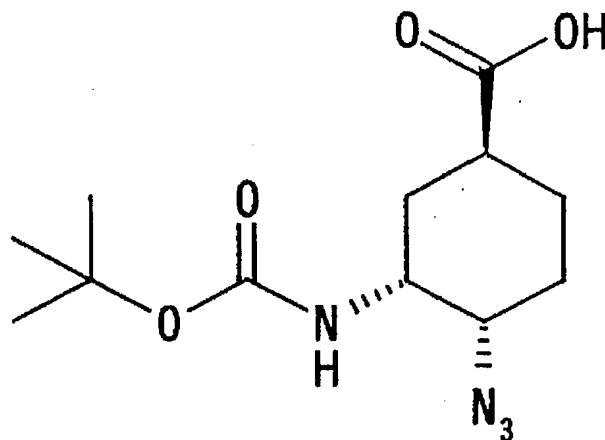
参考例 248 で得た化合物 (53.5 g)、塩化メチレン (500 ml) およびトリエチルアミン (130 ml) の溶液に、 $-10^{\circ}\text{C}$  ~  $-15^{\circ}\text{C}$  で塩化メタンスルホニル (42 ml) を 20 分間かけて滴下した。2 時間を要して室温まで昇温し、2 時間攪拌した。反応液に 0.5 規定塩酸 (800 ml) を  $0^{\circ}\text{C}$  で滴下して酸性とし、塩化メチレン (500 ml、300 ml) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた結晶を N, N-ジメチルホルムアミド (335 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (60.5 g) を加え、 $67^{\circ}\text{C}$  ~  $75^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮して 250 ml の溶媒を留去した。残留物と先のろ取物を合わせて、水 (500 ml) に溶解し、酢酸 エチル エステル (11 および 300 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (400 ml、200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 4 : 1) で精製して標題化合物 (18.4 g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +6.2^{\circ}$  ( $c = 1$ , クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 1.35–2.00 (15H, s), 2.60–2.68 (1H, m), 3.80–3.96 (2H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H,

b r. s) .

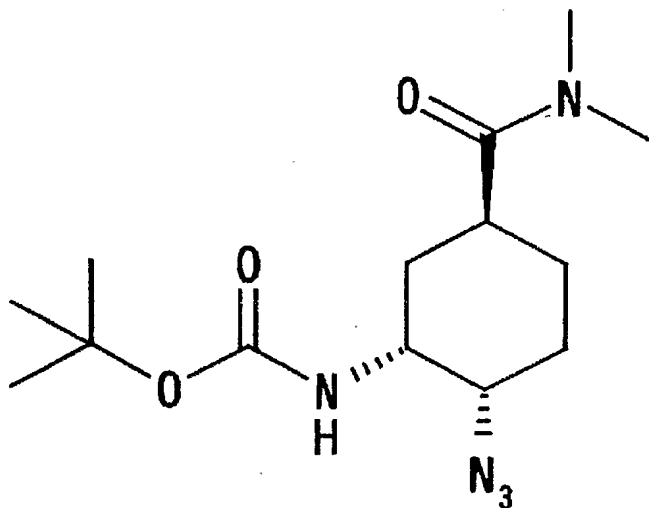
[参考例250] (1S, 3R, 4S) - 4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸



参考例249で得た化合物(1.0g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に、水酸化リチウム(102mg)および水(5ml)を加え、17時間攪拌した後、さらに水酸化リチウム(50mg)を加えて4時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(6.3ml)を加えて、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、標題化合物(980mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-2.20 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.70-2.80 (1H, m), 3.94 (2H, br. s), 4.73 (1H, br. s).

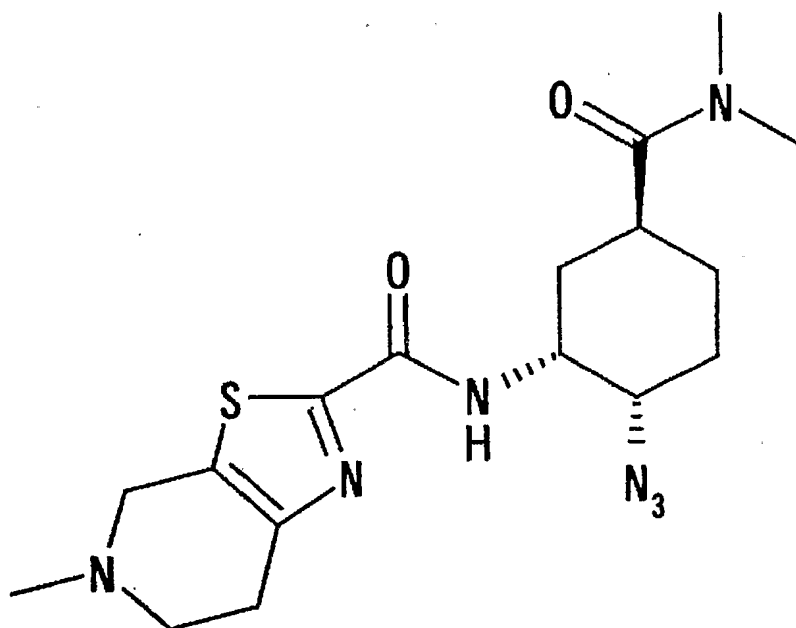
[参考例251] (1R, 2S, 5S) - 2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 250 で得た化合物 (4.77 g) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (3.26 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (4.60 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (3.24 g) および N-メチルモルホリン (8.09 g) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1:50) で精製し、標題化合物 (4.90 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–1.90 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.97–2.18 (2H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.68–3.80 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.55–4.75 (1H, m).

[参考例 252] N-{(1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

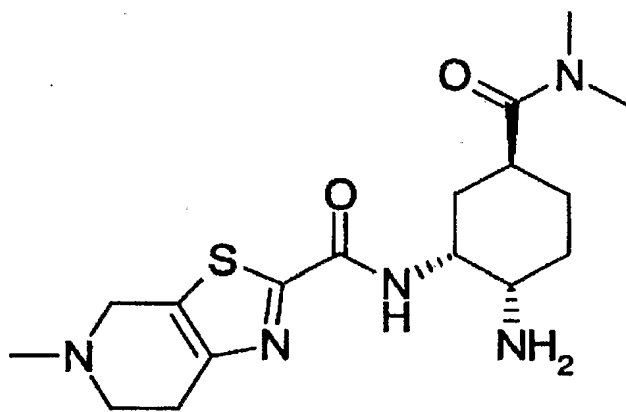


参考例 251 で得た化合物 (9.13 g) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、塩酸エタノール溶液 (100 ml) を加えて室温で 1 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (7.75 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (4.47 g) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (11.2 g)、トリエチルアミン (2.02 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。さらに、参考例 10 で得た化合物 (2.38 g) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (5.60 g) を加えて 3 日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) により精製し、標題化合物 (7.38 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72–1.97 (4H, m), 2.10–2.27 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.77–3.05 (11H, m),

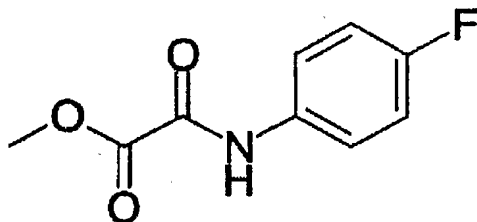
3. 68 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 3. 74 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 3. 86–3. 93 (1H, m), 4. 54–4. 60 (1H, m), 7. 25 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

[参考例 253] N-{(1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 252 で得た化合物 (9. 0 g) のメタノール (300 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (6. 0 g) を加え、水素 4 気圧下、室温にて 11 時間激しく攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して、標題化合物 (7. 67 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 42–1. 54 (1H, m), 1. 66–1. 89 (5H, m), 2. 30–2. 40 (1H, m), 2. 51 (3H, s), 2. 68–3. 05 (6H, m), 2. 92 (3H, s), 3. 00 (3H, s), 3. 10–3. 18 (1H, m), 3. 65–3. 77 (2H, m), 4. 21–4. 28 (1H, m), 7. 52 (1H, d,  $J=6.1$  Hz).

[参考例 254] 2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

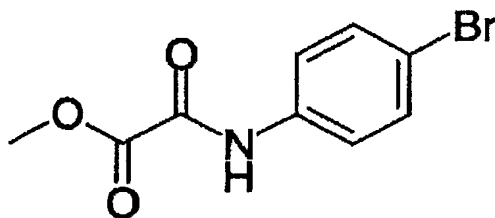


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-フルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.00–7.14 (2H, m), 7.55–7.68 (2H, m), 8.85 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2 5 5] 2-(4-ブロモアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

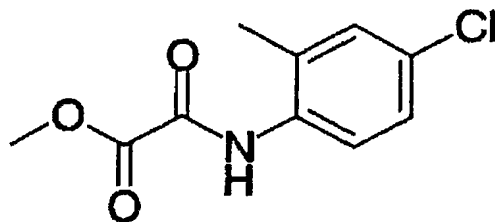


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-ブロモアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.49 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 258  $\text{M}^+$ .

[参考例 2 5 6] 2-(4-クロロ-2-メチルアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル

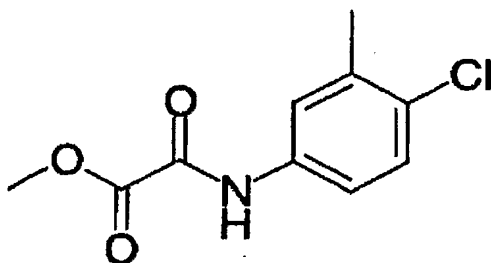


参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.15–7.30 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

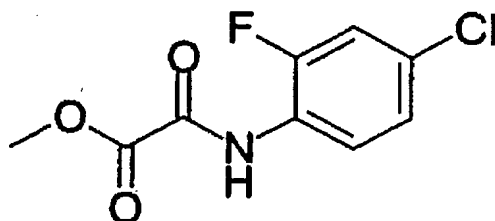
[参考例 257] 2-[(4-クロロ-3-メチルアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-メチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.33 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=12.5, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, br. s). MS (ESI)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 258] 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



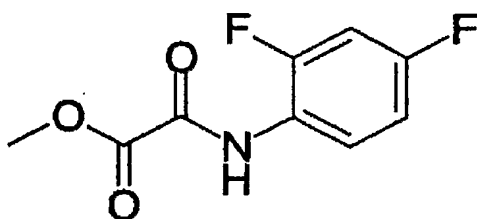


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.15–7.24 (2H, m), 8.33 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 232 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例 2 5 9〕 2-(2, 4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

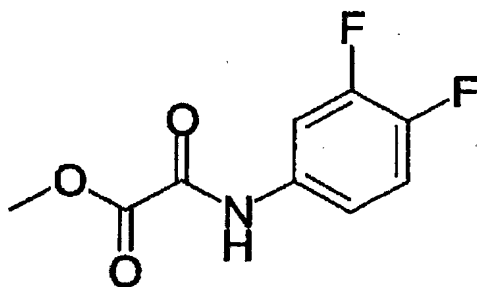


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2, 4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 6.87–7.00 (2H, m), 8.29–8.38 (1H, m), 8.99 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215  $\text{M}^+$ .

〔参考例 2 6 0〕 2-(3, 4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

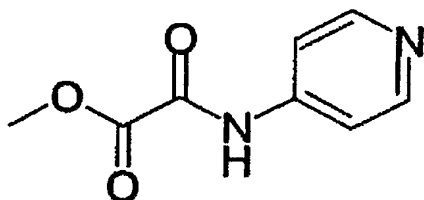


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、3, 4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.10–7.28 (2H, m), 7.67–7.78 (1H, m), 8.83 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215  $\text{M}^+$ .

[参考例 2 6 1] 2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)酢酸 メチル エステル

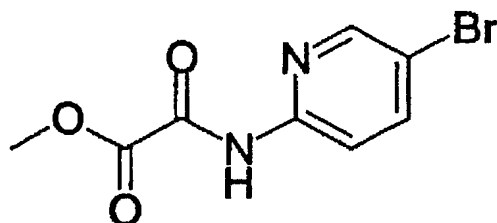


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-アミノピリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.58 (2H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.60 (2H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 181 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2 6 2] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

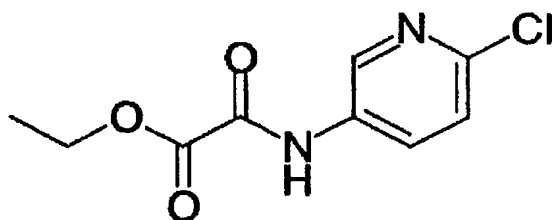


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-ブロモピリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3. 9 9 (3H, s), 7. 8 7 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 4\text{ Hz}$ ), 8. 1 9 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 8. 4 1 (1H, d,  $J=2. 4\text{ Hz}$ ), 9. 3 8 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 259  $\text{M}^+$ .

[参考例 2 6 3] 2-[(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 エチル エステル

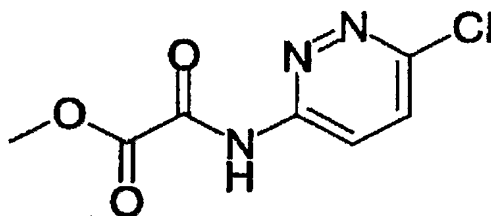


5-アミノ-2-クロロピリジン (386 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、2-エトキシ-2-オキソ酢酸 カリウム塩 (469 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (863 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (203 mg) を加え、室温で 2 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 2 : 1) で精製し、標題化合物を

含む残渣 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.44 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, br. s).

[参考例 264] 2-[(6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル

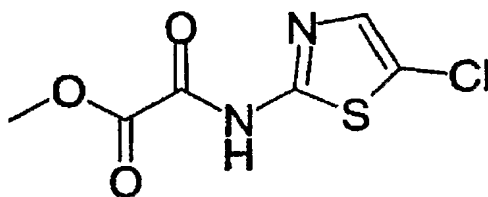


3-アミノ-6-クロロピリダジン (516 mg) をピリジン (26 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (665  $\mu\text{l}$ )、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (441  $\mu\text{l}$ ) を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (748 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.03 (3H, s), 7.59 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.88 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215  $M^+$ .

[参考例 265] 2-[(5-クロロチアゾール-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル

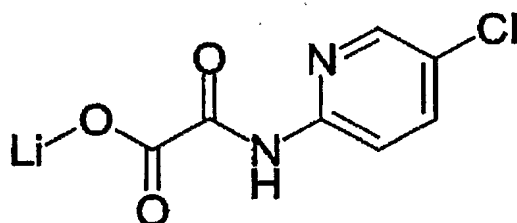


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロチアゾールとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 7.48 (1H, s), 11.03 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 221 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

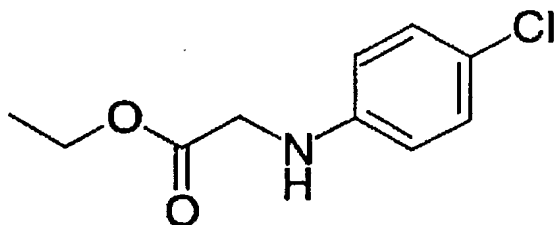
[参考例 2 6 6] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキシ酢酸 リチウム塩



参考例 2 4 3 で得た化合物 (1.12 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水 (5.0 ml) 及び水酸化リチウム (128 mg) を室温にて加え、5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた白色固体にヘキサン (30 ml) を加え 30 分間攪拌し、固体を濾取後、乾燥し標題化合物 (1.02 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.90 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10.18 (1H, s).

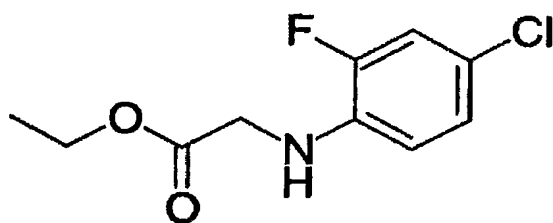
[参考例 2 6 7] 2-(4-クロロアニリノ)酢酸 エチル エステル



4-クロロアニリン (2.0 g) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、ブ  
ロモ酢酸 エチル エステル (2.1 g)、炭酸カリウム (2.2 g) を加え、  
60℃で2日間攪拌した。反応液をセライトパッドを通じて濾過し、濾液を減圧  
下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：  
クロロホルム=2:1) で精製し、標題化合物 (2.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, s), 4.24 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.26–4.35 (1H, m), 6.53 (2H, dd,  $J=6.6, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, dd,  $J=6.6, 2.2\text{ Hz}$ ).

[参考例268] 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)酢酸 エチル エ  
ステル

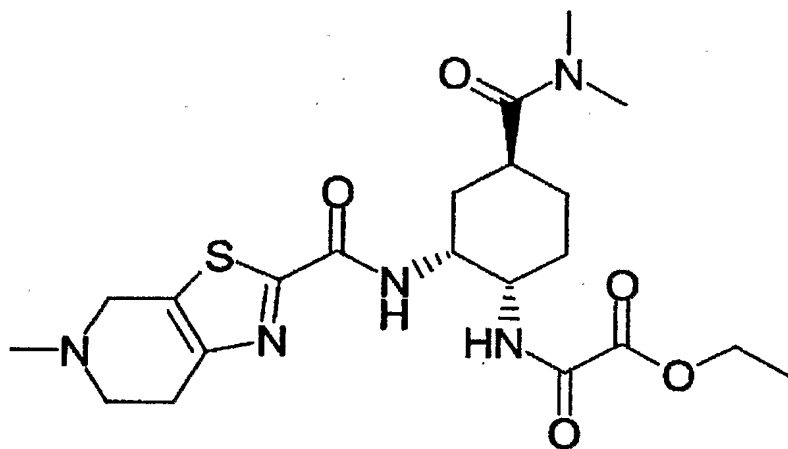


参考例267に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニ  
リンとブロモ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.91 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.42–4.51 (1H, m), 6.49 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, dt,

$J = 8.8, 2.5 \text{ Hz}$ ),  $7.01$  (1H, dd,  $J = 11.3, 2.5 \text{ Hz}$ ) .

[参考例269] 2-[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-2-オキソ酢酸 エチル エステル



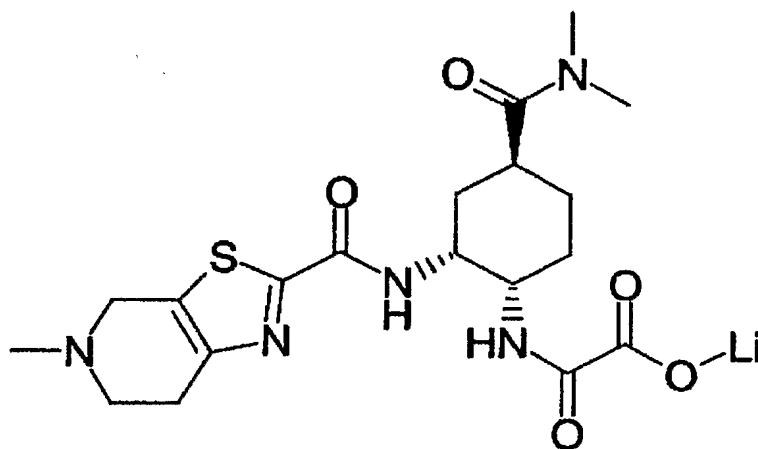
参考例253で得た化合物 (1.5 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、2-エトキシ-2-オキソ酢酸 カリウム塩 (962 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.18 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (277 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) により精製し、標題化合物 (1.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.55-2.15 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 2.94 (5H, br. s), 3.06 (3H, s), 3.71 (1H,

d,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ ), 4.06 – 4.13 (1H, m), 4.32 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.60 – 4.63 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 466 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例270] 2-[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩

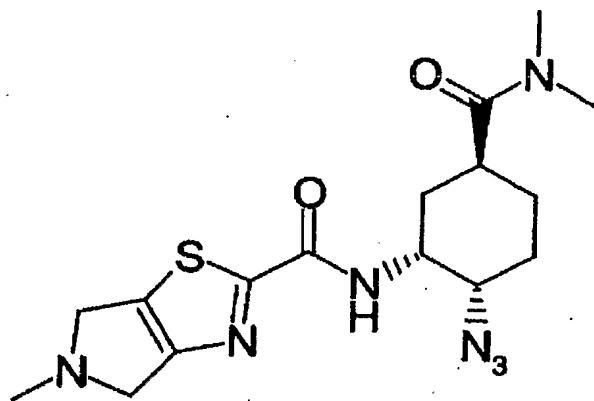


参考例269で得た化合物 (1.13 g) をテトラヒドロフラン (20 ml)、メタノール (10 ml)、水 (10 ml) に溶解し、水酸化リチウム (58 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.10 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.41–1.73 (4H, m), 2.00–2.07 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.74–2.99 (11H, m), 3.67 (2H, s), 3.82–3.88 (1H, m), 4.28–4.30 (1H, m), 8.66–8.70 (2H, m).



[参考例 271] N- { (1R, 2S, 5S) -2-アジド-5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-カルボキサミド

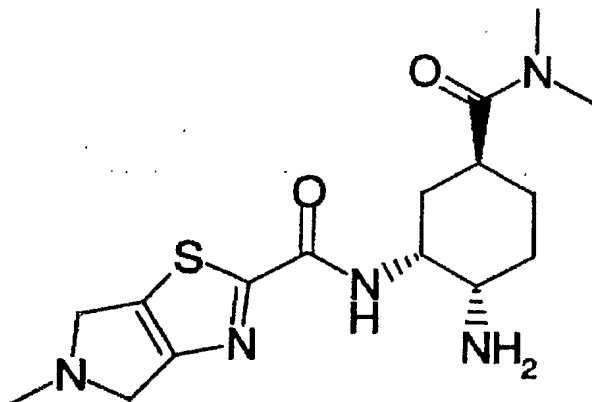


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 293 で得た化合物と参考例 251 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73-1.87 (4H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.85-2.90 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.90-4.10 (5H, m), 4.57-4.62 (1H, m), 7.20-7.22 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

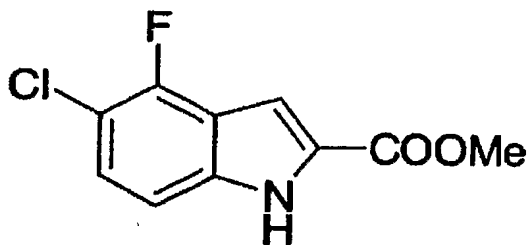
[参考例 272] N- { (1R, 2S, 5S) -2-アミノ-5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-カルボキサミド



参考例 253 に記載された方法と同様にして、参考例 271 で得た化合物から  
 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–1.97 (6H, m), 2.36–2.40 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.07–3.18 (1H, m), 3.92–3.95 (2H, m), 4.02–4.06 (2H, m), 4.23–4.26 (1H, m), 7.50–7.52 (1H, m).

[参考例 273] 5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチル エステル



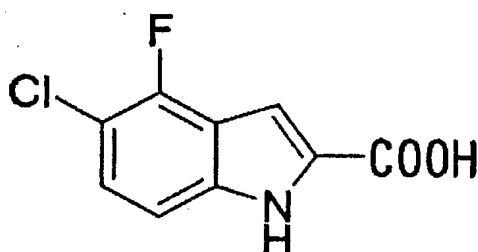
アルゴン雰囲気下 0℃ で水素化ナトリウム (60% 含有, 4.7 g) にエタノール (100 ml) を加え 10 分間攪拌した。反応液に 2-ニトロプロパン (11 ml) を加え 10 分間攪拌後、1-(ブロモメチル)-3-クロロ-2-フルオロベンゼン (10 g) を加え室温で 3.5 時間攪拌した。沈殿を濾去し濾液を

減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルと水に分配し、有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝3：7）で精製し、粗製の3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（5.5 g）を淡黄色油状化合物として得た。アルゴン雰囲気下0℃で水素化ナトリウム（60%含有, 1.6 g）にメタノール（20 ml）を加え10分間攪拌した。反応液を-20℃に冷却し粗製の3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（5.5 g）と2-アジド酢酸 メチル エステル（5.0 g）のメタノール（10 ml）溶液を20分間以内に加えた。反応液を0℃に昇温して2.5時間攪拌し、水（40 ml）を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残さを塩化メチレン酢酸 エチル エステル混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：ヘキサン＝3：17）で精製し、粗製の2-アジド-3-[(3-クロロ-2-フルオロ)フェニル]アクリル酸 メチル エステル（2.6 g）を得た。これをキシレン（50 ml）に溶解し130-140℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製した後、ジエチルエーテル-ヘキサンで結晶化させ標題化合物（440 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.08 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.31-7.38 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例274] 5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸

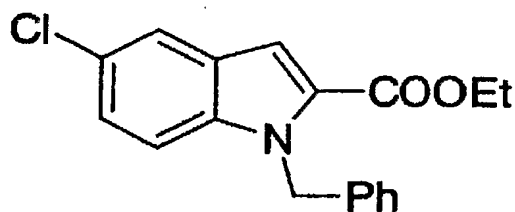


参考例 273 で得た化合物 (440 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し水酸化リチウム (160 mg) の水溶液 (5 ml) を加え室温で 3 時間撹拌した。反応液に水酸化リチウム (240 mg) の水溶液 (5 ml) を追加し、室温で更に 1 時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを 1 規定塩酸水溶液で中和し酢酸 エチル エステルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 (390 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.79 (1H, s), 7.16–7.26 (2H, m)

MS (FAB)  $m/z$ : 214 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 275] 1-ベンジル-5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル

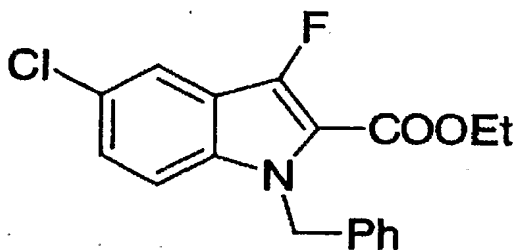


5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (1.4 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.9 g) と塩化ベンジル (2.4 ml) を加えて、浴温 100℃ で 1.5 時間加熱撹拌した。減圧下反応液を濃縮し、残さを氷水に注ぎ酢酸 エチル エステルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝１：１９）で精製し、ジエチルエーテル－ヘキサンから結晶化させ標題化合物（１．６ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．３６（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．３３（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），５．８３（２Ｈ，ｓ），７．００－７．０２（２Ｈ，ｄ），７．２０－７．３８（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ， $J=1.7\text{ Hz}$ ）。

〔参考例２７６〕 １－ベンジル－５－クロロ－３－フルオロインドール－２－カルボン酸 エチル エステル

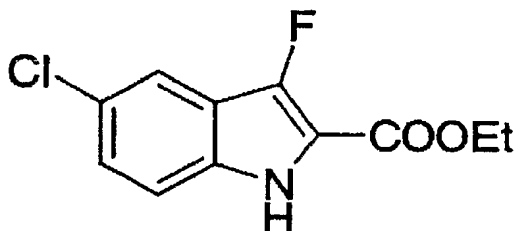


参考例２７５で得た化合物（２．２ｇ）の塩化メチレン溶液（３０ｍｌ）に１－フルオロ－２，６－ジクロロピリジニウム トリフレート（４．４ｇ）を加え３日間加熱還流した。反応液を酢酸 エチル エステルと水に分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を合わせ１規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝１：２４）で精製し、粗製の標題化合物（２．８ｇ）を得た。この一部を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．２５（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．２９（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），５．７７（２Ｈ，ｓ），６．９７－６．９９（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．２８（３Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｄｄ，

$J = 9.0, 2.1 \text{ Hz}$ ),  $7.69$  (1H, dd,  $J = 9.0, 2.1 \text{ Hz}$ ),  $7.78$  (1H, d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ )

[参考例 277] 5-クロロ-3-フルオロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル

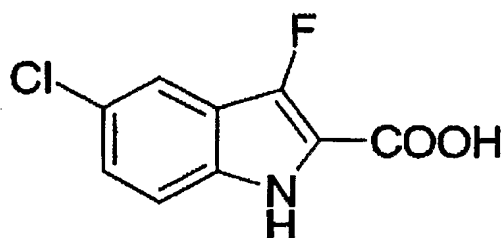


参考例 276 で得た粗製の化合物 (1.4 g) をアニソール (30 ml) に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム (2.9 g) を少量ずつ加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌し、更に塩化アルミニウム (2.9 g) を加え 18 時間攪拌した。反応液に塩化アルミニウム (8.0 g) を加えて 5 時間攪拌し水を加えた。反応液を酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (470 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.45 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 7.25–7.31 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J = 0.73 \text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 242 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 278] 5-クロロ-3-フルオロインドール-2-カルボン酸

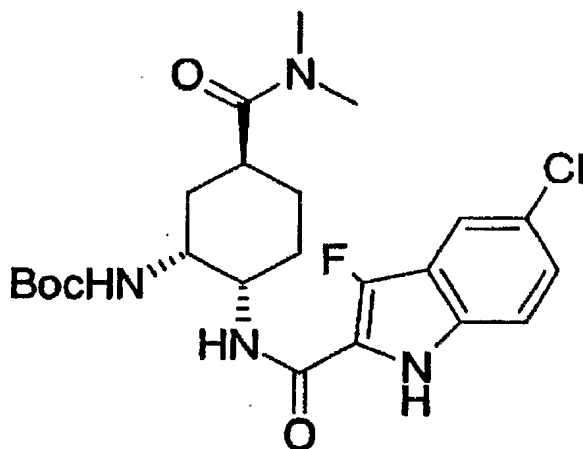


参考例 274 と同様の方法で、参考例 277 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 11.78 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 214 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 279] (1R, 2S, 5S) - { [(5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



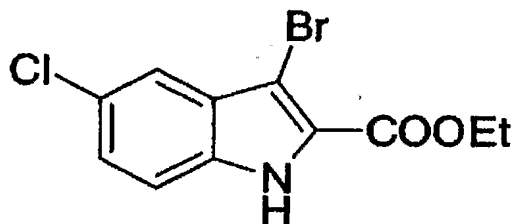
参考例 97 と同様の方法で、参考例 144 で得た化合物と参考例 278 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.73-2.11 (6

H, m), 2.65 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.78 (1H, br), 7.23–7.30 (3H, m), 7.58 (1H, s), 9.03 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 481 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例280] 3-ブロモ-5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチルエステル



5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (500mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に氷冷下 N-ブロモコハク酸イミド (440mg) を加えた。反応液を室温で18時間攪拌し減圧下溶媒を留去した。残さを酢酸 エチル エステルと水に分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸

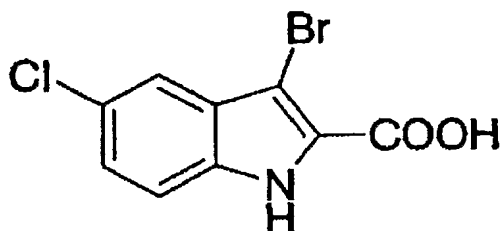
エチル エステル:ヘキサン=1:9) で精製し、得られた白色粉末をヘキサンで洗浄し、標題化合物 (680mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42–1.48 (3H, m), 4.43–4.49 (2H, m), 7.30–7.32 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 0.74 Hz), 9.11 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 303 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例281] 3-ブロモ-5-クロロインドール-2-カルボン酸



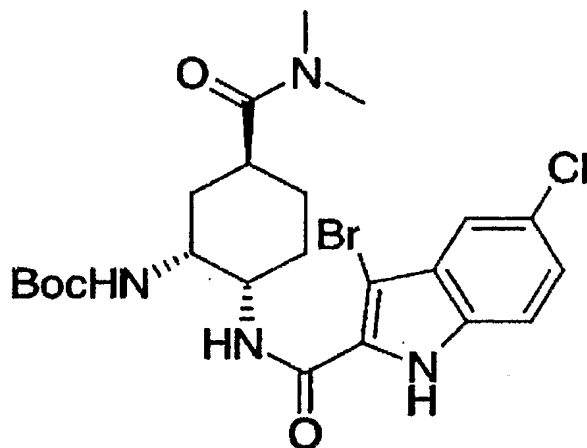


参考例 274 と同様の方法で、参考例 280 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.35 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.48–7.53 (2H, m), 12.33 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 275 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 282] (1R, 2S, 5S)–2–{ [(3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} –5– [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



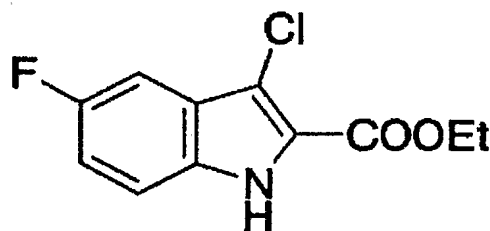
参考例 97 と同様の方法で、参考例 144 で得た化合物と参考例 281 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 1.58–2.17 (6H, m), 2.70 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.07 (3

H, s), 4.23–4.28 (2H, m), 4.83 (1H, br), 7.34–7.41 (3H, m), 7.52 (1H, s), 9.76 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 542 (M+H)<sup>+</sup>.

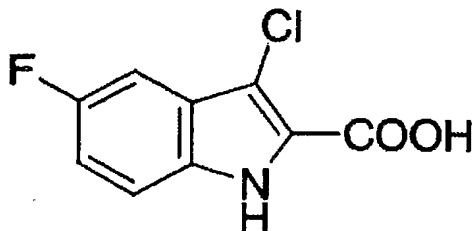
[参考例 283] 3-クロロ-5-フルオロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



5-フルオロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (2.0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、N-クロロコハク酸イミド (1.4 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=5:1) で精製し、標題化合物 (1.9 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (3H, t, J=7.4 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.4 Hz), 7.14 (1H, dt, J=8.0, 2.7 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 8.91 (1H, br).

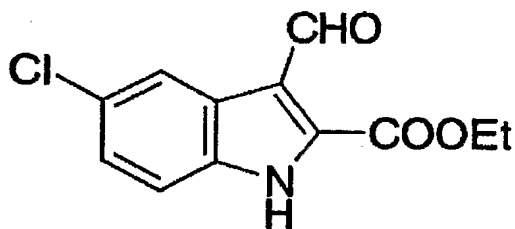
[参考例 284] 3-クロロ-5-フルオロインドール-2-カルボン酸



参考例 274 と同様の方法で、参考例 283 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.20 (1H, dt,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 12.12 (1H, br).

[参考例 285] 5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸 エチル エステル

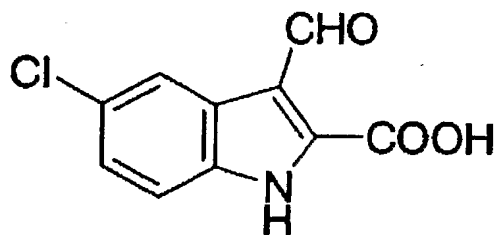


N-メチルホルムアニリド (2.9 g) にオキシ塩化リン (2.0 ml) を加え、15 分間攪拌後、1,2-ジクロロエタン (50 ml) および 5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (4.0 g) を加え、1 時間加熱還流した。氷冷下、反応液を酢酸ナトリウム (14 g) の水溶液 (28 ml) に注ぎ、18 時間攪拌後、不溶物を濾取した。これを水およびジエチルエーテルで順次洗浄し、標題化合物 (3.56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.44 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=$

1. 4 Hz), 10.53 (1H, s).

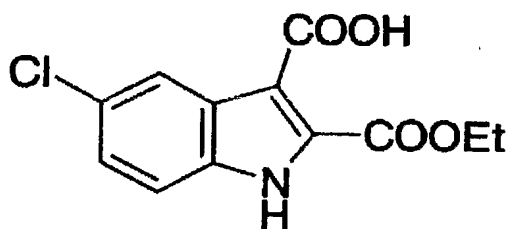
[参考例 286] 5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸



参考例 285 で得た化合物 (1.0 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を滴下し加え、50℃で2時間加熱攪拌した。反応液に1 規定塩酸水溶液 (11 ml) を加え、攪拌後、析出した不溶物を濾取し、標題化合物 (0.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.39 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.20 (1H, s), 10.58 (1H, s), 12.90 (1H, br).

[参考例 287] 5-クロロ-2-エトキシカルボニルインドール-3-カルボン酸

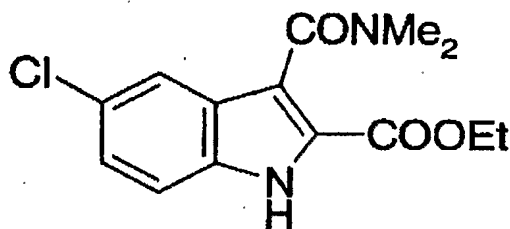


参考例 286 で得た化合物 (1.5 g) およびスルファミン酸 (1.7 g) を *tert*-ブタノール (30 ml) - 水 (30 ml) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (1.6 g) を加え8時間攪拌した。反応液を水にて希釈し酢酸エチルエステルにて抽出し、1 規定塩酸水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをイソプロピルエーテル-

ヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物（0.7 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.34 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 12.75 (1H, br).

[参考例288] 5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

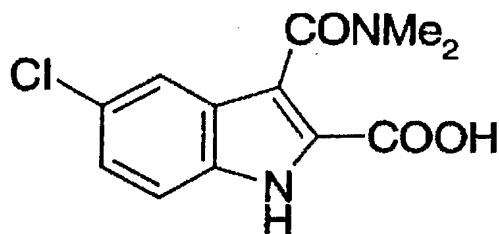


参考例287で得た化合物（0.7 g）をN, N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩（0.26 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（0.43 g）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（1.0 g）を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物（0.6 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.78 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.30 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 12.29 (1H, s).

[参考例289] 5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]インドール

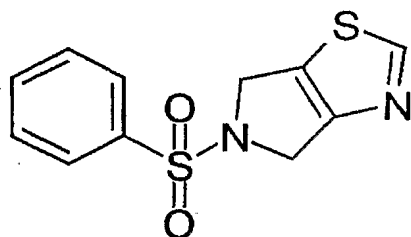
ル-2-カルボン酸



参考例 286 と同様の方法で、参考例 288 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.91 (6H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, s), 12.16 (1H, s).

[参考例 290] 5-(フェニルスルホニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール



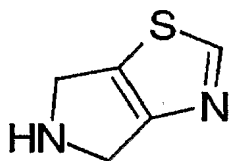
氷冷下、ベンゼンスルホンアミド (638mg) および 4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール (M. Al. Hariri, O. Galley, F. Pautet, H. Fillion, Eur. J. Org. Chem. 1998, 593-594.) (1.10g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (60%油性, 357mg) を一気に加えて室温で 3 時間攪拌した。水および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸 エチル エステル = 9:1) で精製して標題化合物 (137mg)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.60–4.63 (2H, m), 4.70–4.73 (2H, m), 7.52–7.64 (3H, m), 7.88–7.92 (2H, m), 8.71 (1H, s):

MS (FAB)  $m/z$ : 267 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例291] 5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール  
2臭化水素酸塩

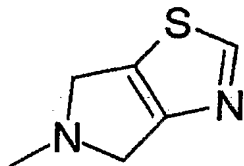


参考例290で得た化合物 (800mg)、フェノール (800 $\mu$ l) および 47%臭化水素酸水溶液 (5.00ml) の混合物を2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸 エチル エステルおよび水を加えて分液し、水層を減圧下溶媒留去した。残渣に酢酸 エチル エステルを加えて析出物を濾取、乾燥して標題化合物 (521mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.42 (2H, br s), 4.56 (2H, br s), 9.14 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 127 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例292] 5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール



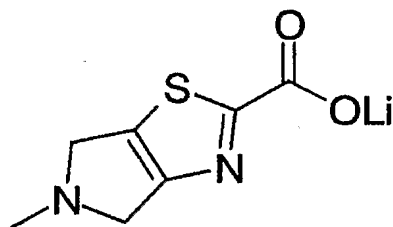
参考例9に記載された方法と同様にして、参考例291で得た化合物より、標

題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.67 (3H, s), 3.95–3.99 (2H, m), 4.01–4.05 (2H, m), 8.69 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 141 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例293] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩

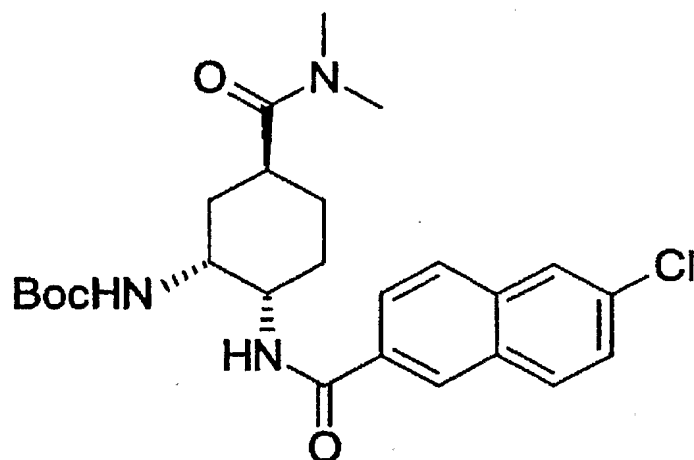


参考例5に記載された方法と同様にして、参考例292で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 3.87 (2H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ).

[参考例294] (1R, 2S, 5S)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



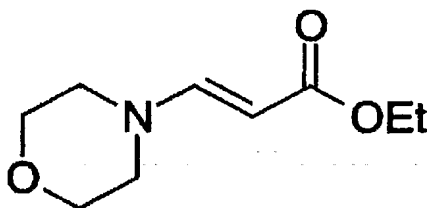


参考例 97 と同様の方法で、参考例 144 で得た化合物および 6-クロロナフタレン-2-カルボン酸 (Eur. J. Chem-Chim. Ther., 1984 年, 19 巻, 205-214 頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-2.00 (15H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.00-4.20 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.70-7.95 (5H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 474 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 295] (E)-3-(モルホリン-4-イル)-2-アクリル酸 エチル エステル



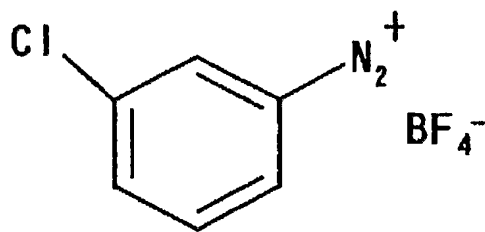
プロピオン酸 エチル エステル (2.0 ml) を塩化メチレン (20 ml)

に溶解し、氷冷下モルホリン（1.70 ml）を滴下した。室温にて1時間攪拌後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製して、標題化合物（3.72 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.21 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3.71 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.70 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ).

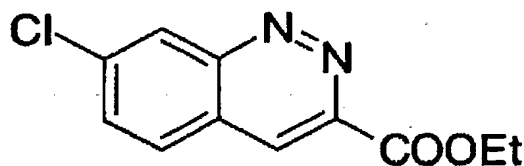
MS (FAB)  $m/z$ : 186 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例296] 3-クロロベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート.



3-クロロアニリン（2.0 g）を水（30 ml）、濃塩酸（3.5 ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム（1.30 g）を加えて10分間攪拌した。濃塩酸（5.3 ml）、テトラフルオロホウ酸ナトリウム（6.90 g）を加えて氷冷下で30分間攪拌後、析出物を濾取し、水、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物（2.63 g）を得た。このまま次の反応に用いた。

[参考例297] 7-クロロシンノリン-3-カルボン酸 エチル エステル

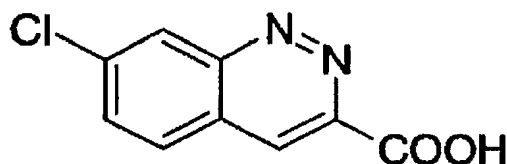


参考例295で得た化合物（1.45 g）をアセトニトリル（100 ml）に

溶解し、参考例 296 で得た化合物 (1.73 g) を加えて室温にて 1 時間攪拌した後、7 日間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン→塩化メチレン：酢酸 エチル エステル=10：1、次いで、ヘキサン：酢酸 エチル エステル=4：1→1：1) で精製し、標題化合物 (0.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

[参考例 298] 7-クロロシンノリン-3-カルボン酸

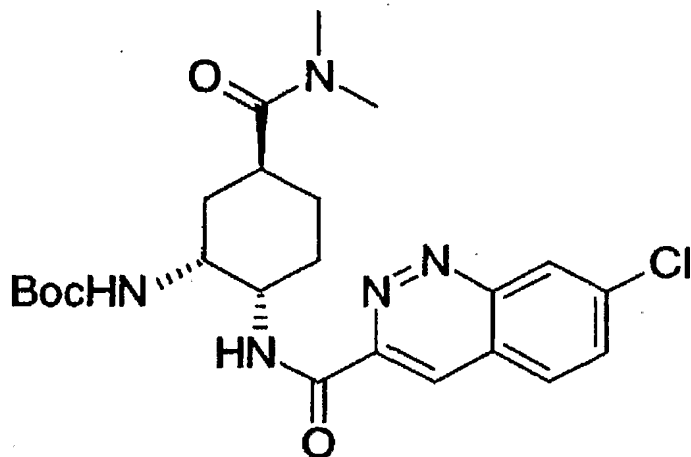


参考例 286 と同様の方法で、参考例 297 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 8.02 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.90 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 209 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 299] (1R, 2S, 5S)-2- { [ (7-クロロシンノリン-3-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

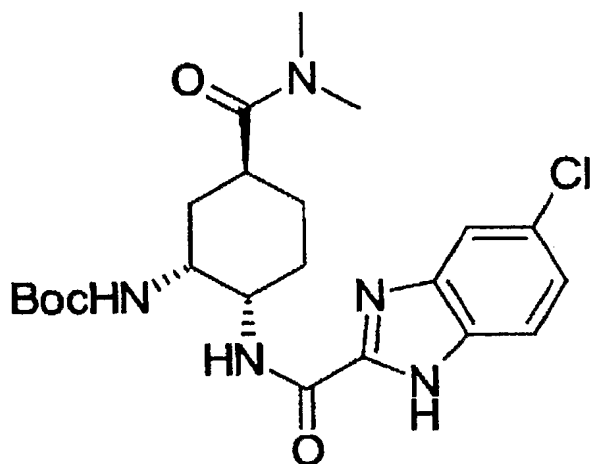


参考例 97 と同様の方法で参考例 144 で得た化合物および参考例 298 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (9H, s), 1.80–2.20 (5H, m), 2.72 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.49 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 4.30–4.45 (2H, m), 4.87 (1H, br), 7.77 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (2H, br), 8.72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 476 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 300] (1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロ–1H–ベンズイミダゾール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



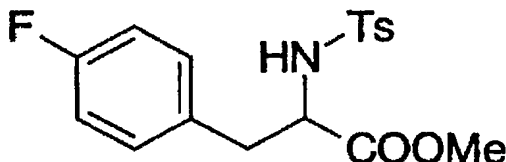
参考例 143 で得た化合物 (235 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混液を濾過し、濾液を濃縮して得た生成物と 5-クロロベンズイミダゾール-2-カルボン酸 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989 年, 62 巻, 2668 頁) (165 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (100 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (171 mg) を室温にて加え、4 日間攪拌した。反応混液を濃縮後、塩化メチレン、炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=10:1) を用いて精製し、標題化合物 (250 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.01–2.00 (6H, m), 1.34 (9H, s), 2.79 (3H, s), 2.80–2.95 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.89–4.06 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, br. s), 8.47 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 13.46 (1H, br.

s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 466 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 301] 3-(4-フルオロフェニル)-2-{[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}プロピオン酸 メチル エステル

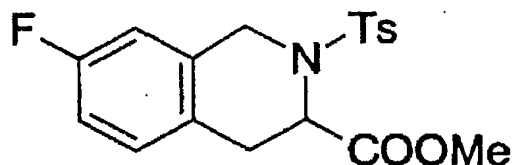


2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸 メチル エステル (2.01 g)、塩化p-トルエンスルホニル (2.25 g)、4-ジメチルアミノピリジン (309 mg) をクロロホルム (30 ml) に溶解し、ピリジン (3.0 ml) を加え、4.5時間加熱還流した。さらに塩化p-トルエンスルホニル (2.20 g) を加え、3.5時間加熱還流した。反応液を、氷、1規定塩酸 (17 ml) に注ぎ分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=9:1→2:1) で精製し、標題化合物 (2.89 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.41 (3H, s), 2.90-3.10 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 352 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 302] 7-フルオロ-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステル

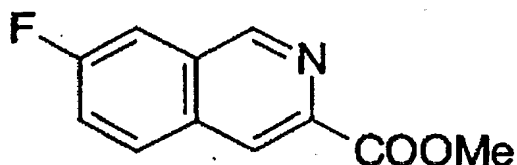


参考例 301 で得た化合物 (1.50 g)、パラホルムアルデヒド (207 mg) をクロロホルム (40 ml) に溶解し、アルゴン置換した。次いでトリフルオロボラン—ジエチルエーテル錯体 (1.20 ml) を加え、室温で 7.5 時間攪拌した。反応液を氷、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (1.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 3.15 (2H, d,  $J = 3.9 \text{ Hz}$ ), 3.46 (3H, s), 4.45 (1H, d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ ), 4.69 (1H, d,  $J = 15.9 \text{ Hz}$ ), 5.01 (1H, t,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ ), 6.70–6.80 (1H, m), 6.80–6.90 (1H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.29 (2H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 364 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 303] 7-フルオロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステル



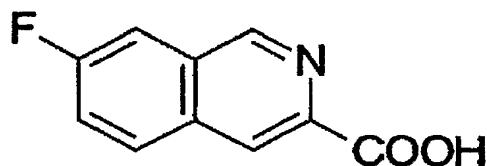
参考例 302 で得た化合物 (1.45 g) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解した。この反応液に、酸素を導入し、 $100^\circ\text{C}$  で 3.5 時間攪

拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル=1：1）で精製し、標題化合物（0.59 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.07 (3H, s), 7.55–7.65 (1H, m), 7.65–7.75 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例304] 7-フルオロイソキノリン-3-カルボン酸 塩酸塩



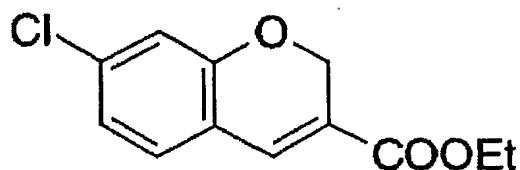
参考例303で得た化合物（1.45 g）を濃塩酸（1.8 ml）に溶解し、2.5時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出晶をろ取し、水で洗浄後乾燥し、標題化合物（0.46 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.90–8.00 (1H, m), 8.15–8.25 (1H, m), 8.40–8.50 (1H, m), 8.82 (1H, s), 9.55 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 192 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例305] 7-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸 エチル エステル



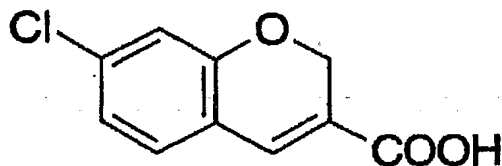


4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (Acta. Chem. Scand., 1999年, 53巻, 258頁) (510mg) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性, 157mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に2-ジエチルホスホノアクリル酸 エチル エステル (J. Org. Chem. 1978年, 43巻, 1256頁) (769mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を加え室温で2時間攪拌した後一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 10:1) により精製し、標題化合物 (247mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.99 (2H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$ : 238 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例306] 7-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸

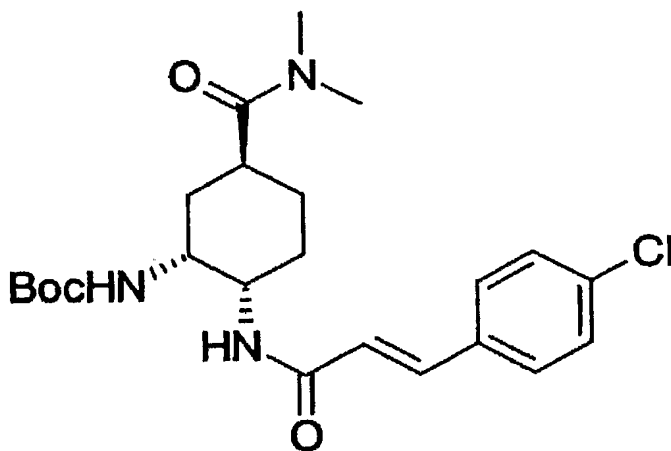


参考例274と同様の方法で、参考例305で得た化合物から標題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.92 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, s).  $\text{MS (EI) } m/z$ : 210 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例307] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2-プロペノイル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

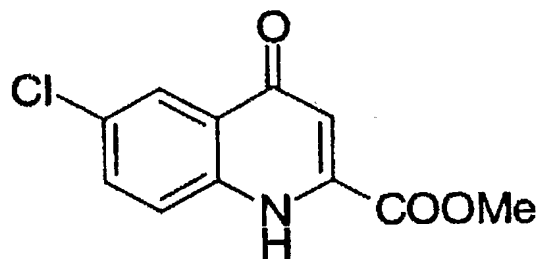


参考例97と同様の方法で参考例144で得た化合物および4-クロロ桂皮酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-1.55 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.60-2.30 (4H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.01 (1H, br s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.78 (1H, br. s), 6.30 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 450 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 308] 6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸 メチル エステル

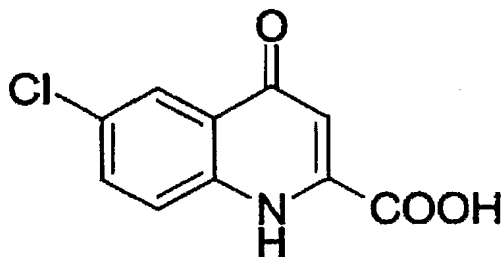


4-クロロアニリン (12.76 g) のメタノール (150 ml) 溶液にアセチレンジカルボン酸 ジメチル エステル (13.5 ml) を加えて8時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジフェニルエーテル (70 ml) に溶解し、240℃で4時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、ヘキサンとジエチルエーテルの混合溶媒を加えて析出した結晶を濾取、洗浄し、標題化合物 (11.09 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.97 (3H, s), 7.76 (1H, dd, J=9.0, 2.5 Hz), 7.90-8.05 (2H, m), 12.28 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 238 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 309] 6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸

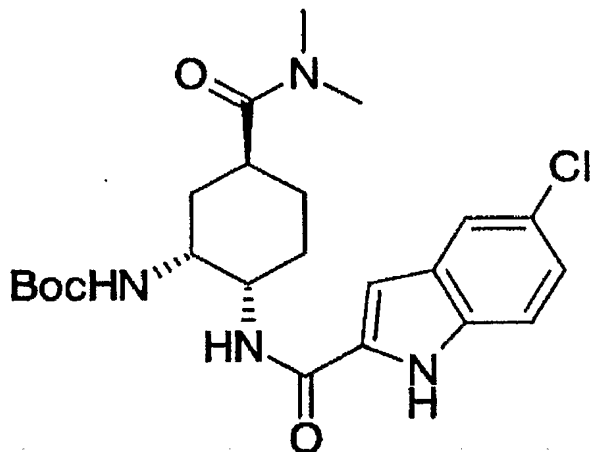


参考例 286 と同様の方法で、参考例 308 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.90–7.05 (1H, m), 7.90–8.05 (2H, m), 10.10–10.30 (1H, m), 12.13 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 224 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 310] (1R, 2S, 5S)–2–{ [(5–クロロインドール–2–イル) カルボニル] アミノ }–5–[ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



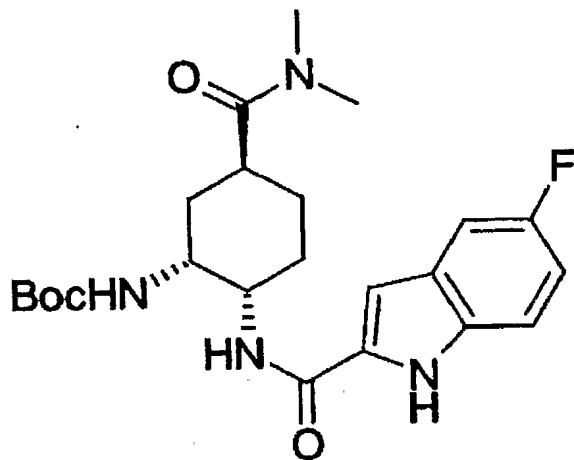
参考例 97 で得た化合物 (5.00 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水 (10 ml) および水酸化リチウム (263 mg) を加え、室温にて終

夜攪拌した。反応混液を濾過し、濾液を濃縮し、得られた残さとジメチルアミン塩酸塩（1.85 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（100 ml）溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（1.75 g）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（3.32 g）、およびジイソプロピルエチルアミン（11.3 ml）を室温にて加え、2日間攪拌した。反応混液を濃縮後、塩化メチレン、炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン＝2：1→1：1）を用いて精製し、標題化合物（4.59 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–1.76 (2H, m), 1.73 (9H, s), 1.76–1.87 (1H, m), 1.93 (1H, br. s), 2.14 (1H, br. s), 2.28 (1H, br. s), 2.65 (1H, br. s), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.01 (1H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.84 (1H, br. s), 6.81 (1H, br. s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, br. s), 8.02 (1H, br. s), 10.06 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 465 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例311] (1R, 2S, 5S)-2- { [ (5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



1) 参考例 91 と同様に、参考例 96 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、(1S, 3R, 4S) - 3- [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4- { [ (5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.52 (9H, s), 1.67-2.41 (7H, m), 3.97 (1H, br. s), 4.15 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.08-4.22 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 8.02 (1H, s), 9.51 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 448 ( $M+H$ ) $^+$ .

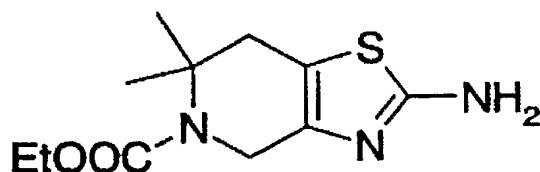
2) 参考例 310 と同様の方法で、上記化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.57-1.79 (2H, m), 1.79-2.00 (2H, m), 2.14 (1H, br. s), 2.31 (1H, br. s), 2.65 (1H, br. s), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.02 (1H, br. s), 4.17-4.25 (1H, m), 4.80 (1H, br. s), 6.82 (1H, br. s), 7.02 (1H, dt,  $J=2.3, 9.0\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, br. s), 7.

3.5 (1H, dd,  $J=9.0, 4.3$  Hz), 7.91 (1H, br. s),  
9.49 (1H, br. s).

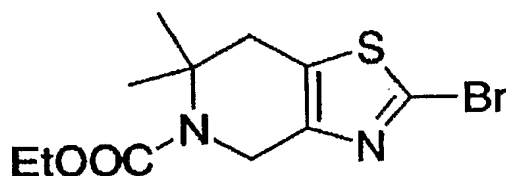
MS (FAB)  $m/z$ : 447 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 312] 2-アミノ-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル



アルゴン気流下、シアン化銅(I) (918mg) をテトラヒドロフラン (50ml) に懸濁し、 $-20^{\circ}\text{C}$  まで冷却した後、*n*-ブチルリチウム (1.56 規定ヘキサン溶液、6.41ml) を5分間で滴下し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で30分間攪拌した。この反応液を $-50^{\circ}\text{C}$  まで冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.00 モルヘキサン溶液) を20分間で滴下し、 $-50^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌した。この反応液に2,2-ジメチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 エチル エステル (Helv. Chim. Acta, 1998年, 81巻, 303頁) (986mg) を含むテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を5分間で滴下し、 $-50^{\circ}\text{C}$  で2時間攪拌した。 $-20^{\circ}\text{C}$  まで昇温した後、臭素 (4.90ml) を一度に滴下し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で30分間攪拌した。反応液に水および酢酸 エチル エステルを加えて分液し、有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、チオ尿素 (760mg) を加えて $50^{\circ}\text{C}$  で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=4:1) で精製し、標題化合物 (412mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54 (6H, s), 2.65–2.67 (2H, m), 4.09 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.44–4.46 (2H, m), 4.78 (2H, br. s).  
 [参考例 313] 2-ブロモ-6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル

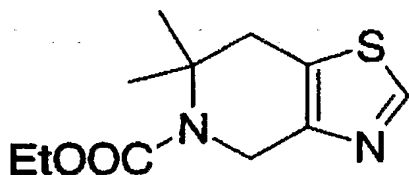


臭化第二銅 (431mg) をアセトニトリル (8ml) に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル (249mg) を室温で滴下した。反応液に氷冷下で参考例 312 で得た化合物 (412mg) のアセトニトリル溶液 (8ml) を加えた後 50℃ まで昇温し、15 分間攪拌した。溶媒を留去し、残さにジエチルエーテルおよび 10% 塩酸を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=6:1) により精製し、標題化合物 (151mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.55 (6H, s), 2.79–2.81 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.65–4.67 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 314] 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル

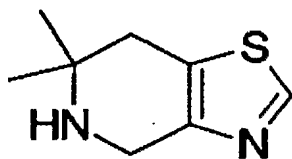




参考例 3 1 3 で得た化合物 (4 3 2 m g) のジエチルエーテル溶液 (5 m l) に  $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1. 5 6 規定ヘキサン溶液, 1. 0 4 m l) を加えて  $-78^{\circ}\text{C}$  で 3 0 分間攪拌した。この反応液に水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して標題化合物 (3 0 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 2 8 (3 H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 5 5 (6 H, s), 2. 9 0 (2 H, s), 4. 1 2 (2 H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4. 7 5 (2 H, m), 8. 6 3 (1 H, s).

[参考例 3 1 5] 6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン

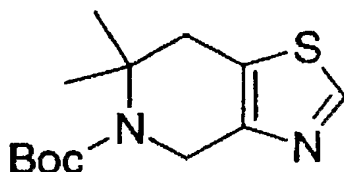


参考例 3 1 4 で得た化合物 (3 0 7 m g) を水 (5 m l), エタノール (5 m l) およびジオキサン (5 m l) の混合溶媒に溶解し、この反応液に水酸化リチウム (5 9 8 m g) を加えて 7 日間加熱還流した。室温まで放置した後、水および塩化メチレンを加えて分液し、さらに水層を塩化メチレンで 6 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、標題化合物 (2 0 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 2 3 (6 H, s), 2. 7 1-2. 7 3 (2 H, m), 4. 0 9-4. 1 1 (2 H, m), 8. 6 1 (1 H, s).

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 1 6 8 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 3 1 6] 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン-5 (4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル

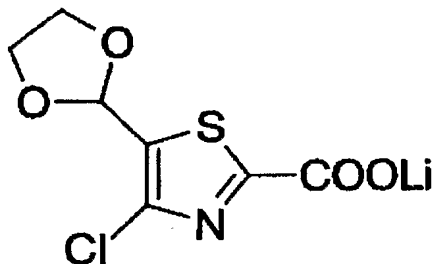


参考例 315 で得た化合物 (207mg) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (404mg) および 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (151mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。さらにジ-tert-ブチルジカルボナート (404mg) を加えて室温で終夜攪拌し、再びジ-tert-ブチルジカルボナート (1.00g) を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンおよび 10% 塩酸水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 4:1) で精製して標題化合物 (95.4mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.52 (6H, s), 2.87 (2H, s), 4.69 (2H, s), 8.62 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 269 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

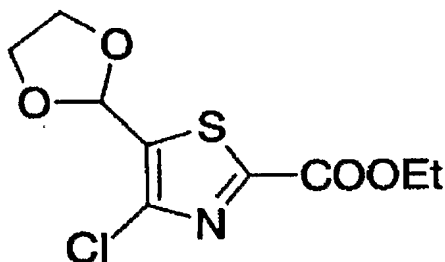
[参考例 317] 4-クロロ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



2, 4-ジクロロチアゾール-5-カルバルデヒド エチレンアセタール (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992年, 973頁) (

2. 26 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、ドライアイス—アセトンで冷却下、*n*-ブチルリチウム (1.5 規定ヘキサン溶液, 6.8 ml) を加え、20 分間攪拌した後に同温度で炭酸ガスを導入した。そのまま室温まで 1.5 時間かけて徐々に昇温させた後、減圧下濃縮し、ヘキサンを加え粉末化し、濾取後、酢酸 エチル エステルに懸濁し、再度粉末を濾取して標題化合物 (1.65 g) を得た。

[参考例 318] 4-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル



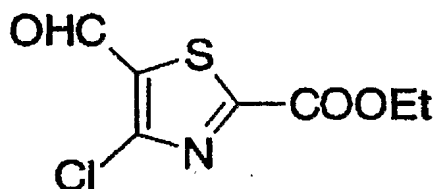
参考例 317 で得た化合物 (242 mg), エタノール (0.2 ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (136 mg), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (250 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルおよび希塩酸を加え有機層を分離した。有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (170 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.00–4.10 (2H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 4.48 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.15 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 264 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 319] 4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸 エチ

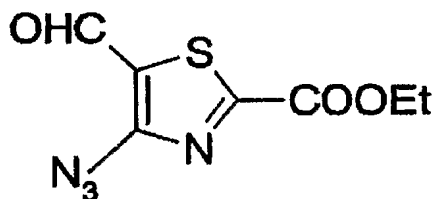
ル エステル



参考例 318 で得た化合物 (132 mg) をジエチルエーテル (5 ml) に溶解し、20% 塩酸水溶液 (0.3 ml) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (110 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 10.12 (1H, s).

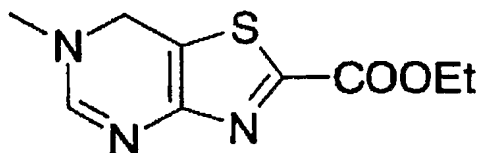
[参考例 320] 4-アジド-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル



参考例 319 で得た化合物 (5.15 g) をジメチルスルホキシド (30 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (1.52 g) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、2 回水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=24:1) で精製し、標題化合物 (1.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.95 (1H, s).

[参考例 3 2 1] 6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-カルボン酸 エチル エステル



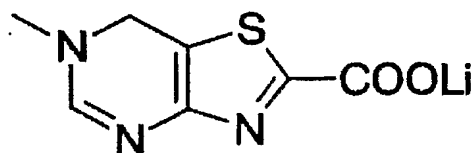
参考例 3 2 0 で得た化合物 (1. 5 6 g) を塩化メチレン (2 0 m l) に溶解し、酢酸 (2 m l)、メチルアミン (2 規定テトラヒドロフラン溶液, 2 1 m l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2. 9 8 g) を加え攪拌した。1 時間後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2. 9 8 g) を追加し、さらに 4. 5 時間攪拌を継続した。反応液に 0. 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) を加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、褐色油状物 (1. 4 3 g) を得た。この油状物をエタノール (5 0 m l) に溶解し、1 0 %パラジウム炭素 (2. 0 g) を加え、常温常圧で水素添加反応に付した。2. 5 時間後、触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残さを塩化メチレン (3 0 m l) に溶解し、オルトギ酸トリメチル (0. 7 m l) および三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (0. 3 m l) を加えて、室温で 1 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール= 9 7 : 3) で精製し、標題化合物 (1 0 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 1 (3 H, t,  $J=7. 1 \text{ Hz}$ ), 2. 9 5 (3 H, s), 4. 4 4 (2 H, q,  $J=7. 1 \text{ Hz}$ ), 4. 8 7 (2 H, s), 7. 0 6 (1 H, s).

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 2 2 6 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 2 2] 6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミ

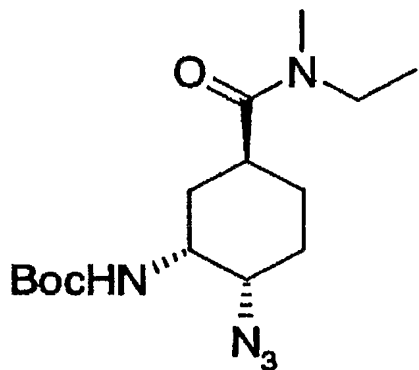
ジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 3 2 1 で得た化合物 (4 6 3 m g) をテトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、水酸化リチウム (5 4. 1 m g) および水 (4 m l) を加えて室温で 4. 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥して標題化合物 (4 6 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2. 8 6 (3 H, s), 4. 7 1 (2 H, s), 7. 0 3 (1 H, s).

[参考例 3 2 3] (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - アジド - 5 - { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



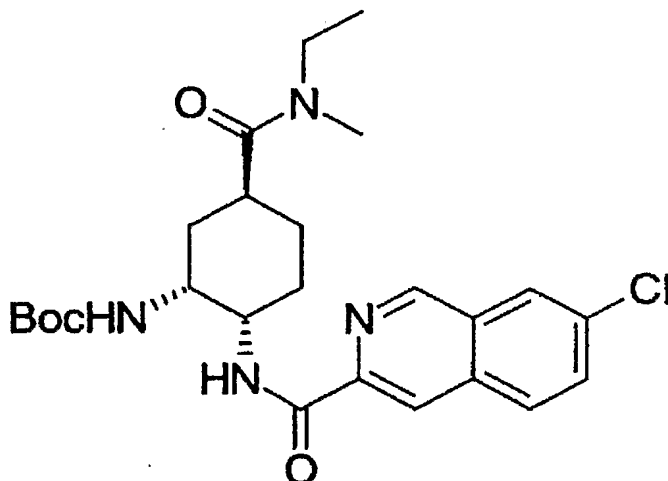
参考例 2 5 0 で得た化合物とエチルメチルアミンを縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 0 8, 1. 1 8 (3 H, each t,  $J = 7. 1 \text{ Hz}$ ), 1. 4 6 (9 H, s), 1. 5 2 - 1. 8 0 (4 H, m), 2. 0 4 - 2. 0 8 (2 H, m), 2. 7 1 - 2. 7 7 (1 H, m); 2. 8 9, 2.

9.8 (3H, each s), 3.32, 3.39 (2H, each q,  $J = 7.1$  Hz), 3.74–3.76 (1H, m), 4.09–4.11 (1H, m), 4.60 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 326 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 324] (1R, 2S, 5S) – 2 – { [(7-クロロイソキノリン-3-イル) カルボニル] アミノ} – 5 – { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 323 で得た化合物 (1.44 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (150 mg) を加え、水素気流下攪拌した。24 時間後触媒を濾去後溶媒を減圧下濃縮し、無色油状物を得、これをそのまま次の反応に用いた。

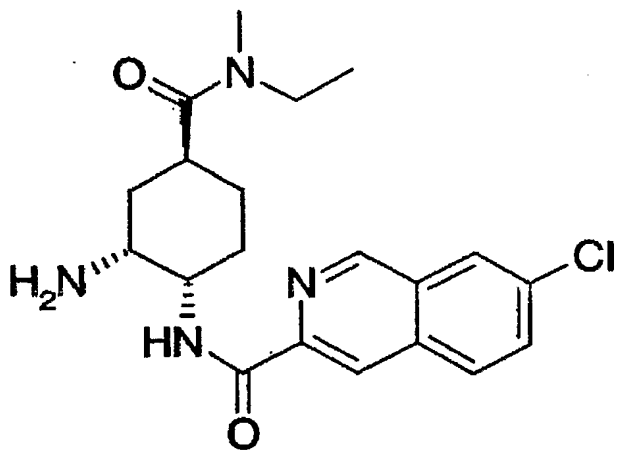
上記油状物を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、参考例 57 で得た化合物 (850 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (1.27 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (900 mg)、N-メチルモルホリン (1.34 g) を加え、室温で攪拌した。17 時間後、反応液に塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：５０）に付し、標題化合物（１．６１ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．１０, １．２２ (３H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), １．４３ (９H, s), １．８４–２．１７ (６H, m), ２．６６ (１H, br. s), ２．９２, ３．０３ (３H, each s), ３．３５–３．４４ (２H, m), ４．２０–４．３０ (２H, m), ５．３０ (１H, br. s), ７．７０ (１H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), ７．９２ (１H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), ８．００ (１H, s), ８．４０ (１H, br. s), ８．５６ (１H, s), ９．０３ (１H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : ４８９ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例３２５]  $\text{N}-((1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})-2\text{-アミノ}-4-[(7\text{-クロロイソキノリン}-3\text{-イル})\text{カルボニル}]-4-\{[\text{エチル}(\text{メチル})\text{アミノ}] \text{カルボニル}\} \text{シクロヘキシル})-7\text{-クロロイソキノリン}-3\text{-カルボキサミド}$



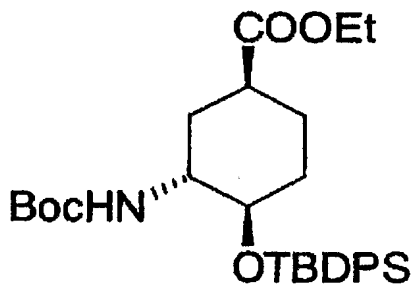
参考例３２４で得た化合物（１．６０ｇ）を塩酸エタノール溶液（２５ml）に溶かし、室温で３０分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、１規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留去した。残さにヘキサンを加え、沈殿をろ取し、標題化合物（１．２２ｇ）を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.10, 1.23 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.26 (2H, br. s), 1.69–2.11 (6H, m), 2.89 (1H, br. s), 2.93, 3.05 (3H, each s), 3.38–3.45 (2H, m), 3.52 (1H, s), 4.18 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, br. s), 8.59 (1H, s), 9.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 389 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例326] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

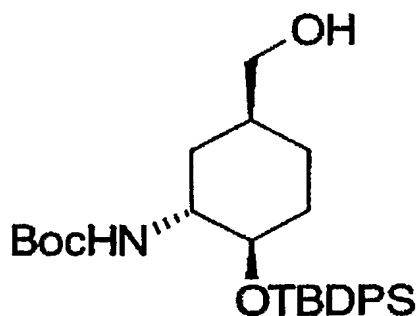


参考例88で得た化合物(28.0g)をN,N-ジメチルホルムアミド(500ml)に溶かし、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド(63.5ml)、イミダゾール(19.9g)を加えた。室温で10時間攪拌した後、反応液に酢酸 エチル エステルと水を加え分液した。水層から酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=1:0→47:3)で精製し、N,N-ジメチルホルムアミドが0.4分子混入した標題化合物(52.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.27 (3H, t,  $J$

= 7.1 Hz), 1.38 (9H, s), 1.43–1.59 (3H, m), 1.63–1.67 (1H, m), 1.92–1.98 (1H, m), 2.25–2.32 (1H, m), 2.37–2.42 (1H, m), 3.66 (1H, br. s), 3.80 (1H, br. s), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34–7.46 (6H, m), 7.65–7.73 (4H, m).

[参考例 327] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-5-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

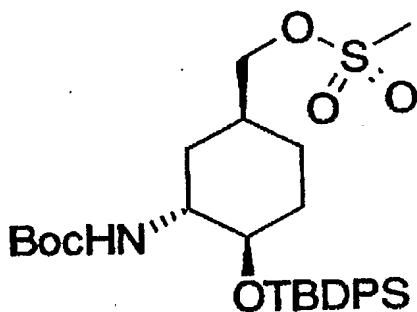


アルゴン置換下、0℃で乾燥ジエチルエーテル(100ml)に水素化リチウムアルミニウム(7.11g)を懸濁し、参考例326で得た化合物(52.5g)のジエチルエーテル溶液(500ml)を30分間かけて滴下した。0℃のまま30分間攪拌した後、反応液にメタノール(100ml)を滴下した。生じたスラリーをセライトでろ去し、ろ液を濃縮し、残さシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸 エチル エステル=3：1)で精製して標題化合物(29.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (9H, s), 1.32–1.74 (16H, m), 1.87 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.35–3.55 (2H, m), 3.71 (1H, br. s), 3.79 (1H, br. s), 4.36 (1H, br.

s), 7.34–7.44 (6H, m), 7.65–7.72 (4H, m).

[参考例328] メタンスルホン酸 ((1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メチル エステル

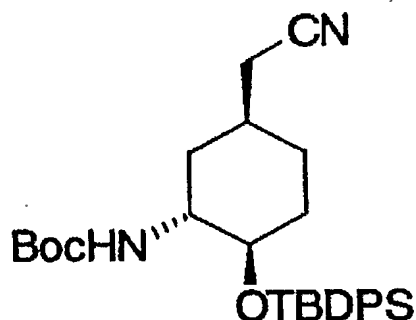


参考例327で得た化合物(29.5g)を塩化メチレン(200ml)、ピリジン(20ml)に溶かし、塩化メタンスルホン(9.5ml)を加え、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに酢酸エチルエステル、水を加えて分液した。水層から酢酸エチルエステルで抽出し、合わせた有機層を水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=2:1)で精製し、標題化合物(29.8g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.43–1.61 (5H, m), 1.86–1.89 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.77 (1H, br. s), 3.81 (1H, br. s), 4.10 (2H, d, J=5.4Hz), 4.32 (1H, br. s), 7.35–7.45 (6H, m), 7.64–7.68 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 562 (M+H)<sup>+</sup>.

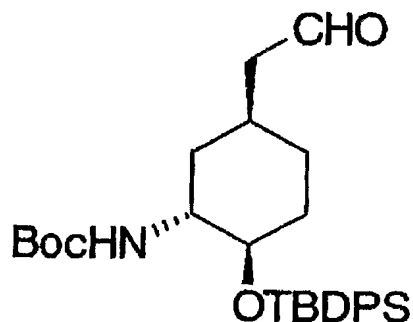
[参考例329] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-5-(シアノメチル)シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 3 2 8 で得た化合物 (29.8 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (400 ml) に溶かし、シアン化ナトリウム (3.64 g) を加えて、80℃で 11 時間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。水層から酢酸 エチル エステルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=5:1) で精製し、標題化合物 (20.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.43–1.68 (5H, m), 1.79–1.85 (1H, m), 1.88–1.95 (1H, m), 2.32 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, br. s), 3.82 (1H, br. s), 4.32 (1H, br. d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.35–7.45 (6H, m), 7.65–7.71 (4H, m).

[参考例 3 3 0] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ}-5-(2-オキソエチル) シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

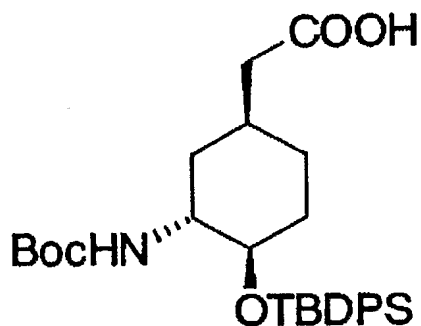


参考例 3 2 9 で得た化合物 (2. 0 0 g) を無水塩化メチレン (2 0 m l) に溶かし、アルゴンで置換した後、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。ここに水素化ジイソブチルアルミニウム (0. 9 5 M ヘキサン溶液、8. 5 5 m l) を滴下し、その後室温に昇温して 3 時間攪拌した。反応液を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、メタノール (1 0 m l) を滴下した。生じたスラリーをセライトでろ去し、ろ液を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 1 : 0  $\rightarrow$  4 9 : 1) で精製して標題化合物 (1. 4 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 0 7 (9H, s), 1. 3 8 (9H, s), 1. 4 3 – 1. 5 4 (5H, m), 1. 8 2 – 1. 8 8 (1H, m), 2. 0 6 (1H, br. s), 2. 4 2 – 2. 4 3 (2H, m), 3. 7 2 (1H, br. s), 3. 7 7 (1H, br. s), 4. 3 8 (1H, br. s), 7. 3 4 – 7. 4 4 (6H, m), 7. 6 5 – 7. 6 8 (4H, m), 9. 7 7 (1H, t,  $J = 1. 7 \text{ Hz}$ ) .

MS (FAB)  $m/z$  : 4 9 6 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^{+}$ .

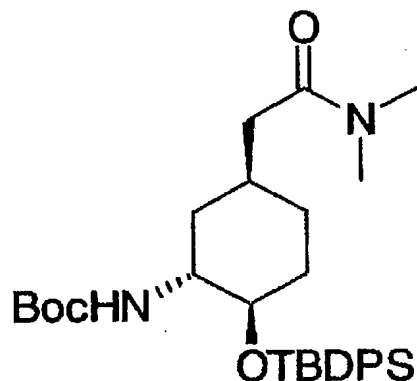
[参考例 3 3 1] 2 – ((1R<sup>\*</sup>, 3S<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>) – 3 – [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] – 4 – { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) 酢酸



参考例 330 で得た化合物 (8.40 g) を水 (33 ml)、tert-ブタノール (120 ml) の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン (8.08 ml)、りん酸二水素ナトリウム二水和物 (2.64 g)、亜塩素酸ナトリウム (3.45 g) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン、水を加えて希釈し、水層は 1 規定塩酸水溶液で、pH を約 4 に調整した。分液し、水層から塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留去した。残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、標題化合物 (7.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07 (9H, s), 1.22–1.63 (15H, m), 1.82 (1H, br. s), 2.17 (1H, br. s), 2.27–2.33 (1H, m), 3.69 (1H, br. s), 3.84 (1H, br. s), 7.00 (1H, br. s), 7.33–7.42 (6H, m), 7.63–7.65 (4H, m). MS (ESI)  $m/z$  : 512 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[参考例 332] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -5- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソエチル] シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル



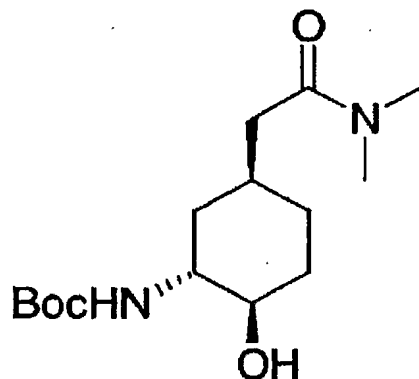
参考例 3 3 1 で得た化合物 (7. 6 2 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 5 0 m l) に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩 (6. 0 7 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (8. 5 6 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1. 0 1 g)、トリエチルアミン (1 0. 3 m l) を加え室温で 4 日攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=1:1) で精製した。溶媒を留去して、ヘキサンを加え、生じた白色の沈殿をろ取し、標題化合物 (6. 4 2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 0 8 (9H, s), 1. 3 8 (9H, br. s), 1. 4 3-1. 5 5 (5H, m), 1. 7 9-1. 8 6 (1H, m), 2. 0 3 (1H, br. s), 2. 2 1-2. 3 2 (2H, s), 2. 9 4 (3H, s), 3. 0 3 (3H, s), 3. 7 4 (1H, br. s), 3. 8 0 (1H, br. s), 4. 4 9 (1H, br. s), 7. 3 3-7. 4 4 (6H, m), 7. 6 4-7. 6 9 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 539 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 3 3 3] (1R $^*$ , 2R $^*$ , 5S $^*$ )-5-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキシエチル]-2-ヒドロキシシクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブ

チル エステル



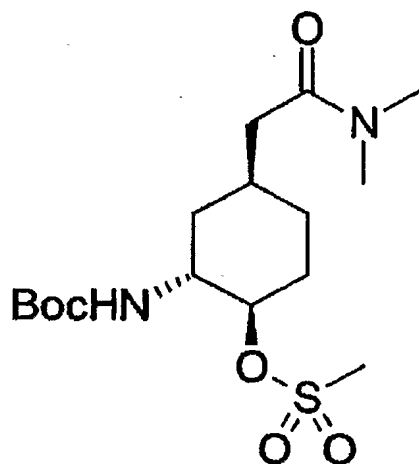
参考例 3 3 2 で得た化合物 (6. 3 6 g) をテトラヒドロフラン (5 0 m l) に溶かし、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 規定テトラヒドロフラン溶液, 1 7. 8 5 m l) を加え、室温で 1 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 2 4 : 1) で精製し、標題化合物 (3. 4 9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 4 (9H, s), 1. 4 6 – 1. 6 0 (4 H, m), 1. 7 9 – 1. 8 4 (2 H, m), 2. 2 8 – 2. 3 5 (3 H, s), 2. 8 2 (1H, br. s), 2. 9 5 (3 H, s), 3. 0 1 (3 H, s), 3. 5 6 (2 H, br. s), 4. 6 7 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 3 0 1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 3 4] メタンスルホン酸 (1 R $^*$ , 2 R $^*$ , 4 S $^*$ ) – 2 – [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] – 4 – [2 – (ジメチルアミノ) – 2 – オキソエチル] シクロヘキシル エステル



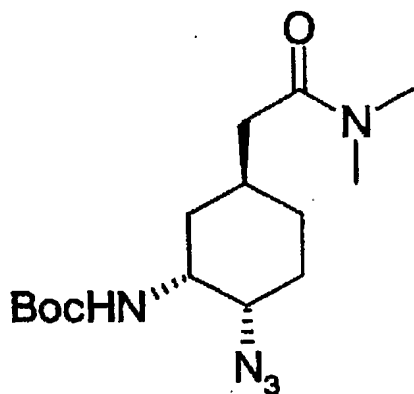


参考例 333 で得た化合物 (8.05 mg) を塩化メチレン (50 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、塩化メタンスルホニル (2.70 ml) を滴下した。 $0^{\circ}\text{C}$  に昇温し 30 分間攪拌した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、水層から塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 1 : 1  $\rightarrow$  0 : 1) で精製し、標題化合物 (3.63 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (9H, s), 1.59–1.74 (4H, m), 1.85–2.30 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.79–3.83 (1H, m), 4.72 (1H, br. s), 4.91 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 379 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

[参考例 335] (1R $^{*}$ , 2S $^{*}$ , 5S $^{*}$ ) - 2 - アジド - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] シクロヘキサンカルバミン酸 tert - ブチル エステル

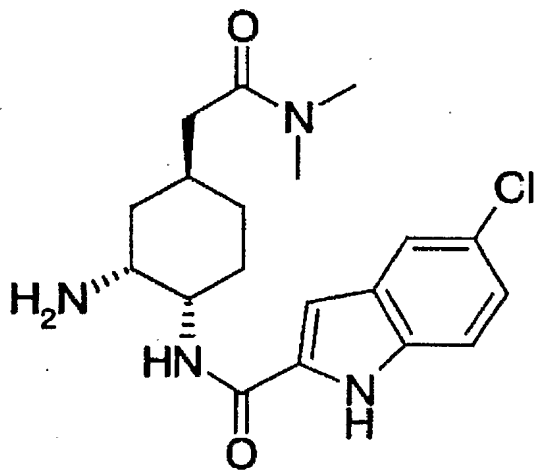


参考例 334 で得た化合物 (3.62 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶かし、アジ化ナトリウム (3.11 g) を加え、75℃で17時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルエステルの混合液に注ぎ、分液した。水層から酢酸エチルエステルで2回抽出し、合わせた有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル) で精製し、標題化合物 (1.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14–1.21 (1H, m), 1.33–1.40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.61–1.71 (1H, m), 1.78–1.91 (3H, m), 2.22–2.27 (3H, m), 2.94 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.60–3.62 (1H, m), 3.97 (1H, br. s), 4.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 326 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

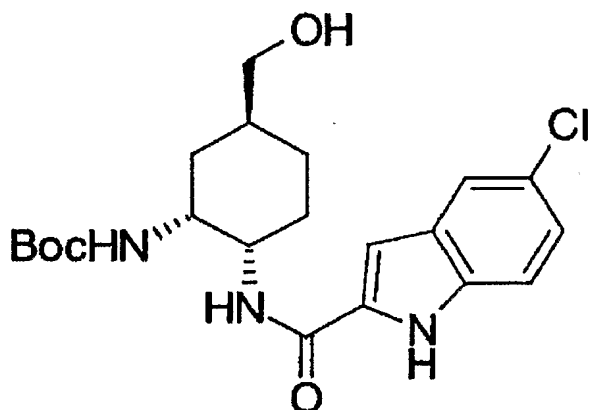
[参考例 336] N- { (1R\*, 2S\*, 4R\*) - 2-アミノ-4- [2- (ジメチルアミノ) - 2-オキソエチル] シクロヘキシル} - 5-クロロインドール - 2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 3 2 4 と同様の方法で、参考例 3 3 5 で得た化合物を接触還元した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合して得られた生成物を、参考例 6 9 と同様に処理し、標題化合物を得た。

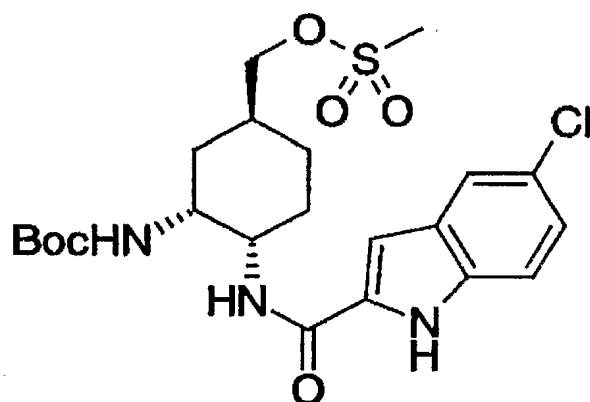
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 16–1. 19 (1H, m), 1. 51–1. 56 (1H, m), 1. 70–1. 73 (1H, m), 1. 81–1. 91 (2H, m), 1. 99–2. 03 (1H, m), 2. 19–2. 30 (3H, m), 2. 83 (3H, s), 2. 99 (3H, s), 3. 63 (1H, br. s), 4. 08 (1H, br. s), 7. 19 (1H, dd,  $J=8. 7, 1. 7\text{ Hz}$ ), 7. 35 (1H, s), 7. 44 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 69 (1H, d,  $J=1. 7\text{ Hz}$ ), 8. 22 (3H, br. s), 8. 62 (1H, d,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 11. 91 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 377 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 3 7] (1R, 2S, 5S)–2–{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} –5–(ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 129 の 2) と同様の方法により、参考例 97 で得た化合物から標題化合物を得た。

[参考例 338] メタンスルホン酸 ((1S, 3R, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) メチル エステル



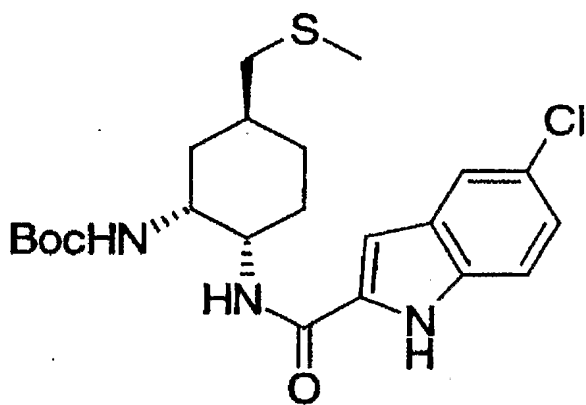
参考例 337 で得た化合物 (500mg) とトリエチルアミン (329ml) をテトラヒドロフラン (8ml) - 塩化メチレン (8ml) に懸濁し、-78℃に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホン (138ml) を滴下した後、液温を-5℃まで徐々に昇温し、同温で15時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さに水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫

酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物（654mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (9H, s), 1.84–2.01 (4H, m), 2.28–2.31 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.74–3.75 (1H, m), 3.91–3.93 (1H, m), 4.02–4.12 (2H, m), 4.18–4.20 (1H, m), 4.85 (1H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 8.02 (1H, br. s), 9.27 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 500 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例339] (1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(メチルスルファニル)メチル]シクロヘキサンカルバミン酸 tert–ブチル エステル



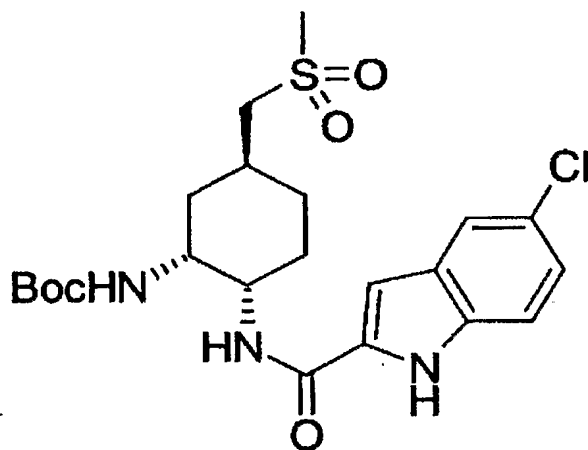
参考例338で得た化合物（654mg）をN, N–ジメチルホルムアミド（8ml）に溶解し、15%ナトリウムチオメトキシド水溶液（1.8ml）を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸 エチル エステルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=24：1）で精製し、標題化合物（492mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.87–3.04 (1

3H, m), 3.91–3.94 (1H, m), 4.12–4.15 (1H, m), 4.95 (1H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.8$ , 1.2Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 452 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例340] (1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(メチルスルホニル)メチル]シクロヘキサンカルバミン酸 tert–ブチル エステル

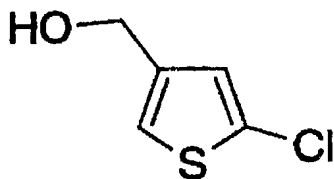


参考例339で得た化合物(300mg)を塩化メチレン(10ml)に溶かし、0℃で攪拌下m–クロロ過安息香酸(70%, 400mg)を加えた。そのまま1時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=24:1)で精製後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸 エチル エステルにより分液した後、有機層を濃縮し、標題化合物(254mg)を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44–2.19 (13H, m), 2.22–2.30 (2H, m), 2.89–3.25 (7H, m), 3.93–4.15 (2H, m), 4.98 (1H, br. s), 6.82 (1H, s), 7.21

(1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, br. s), 9.54 (1H, br. s).

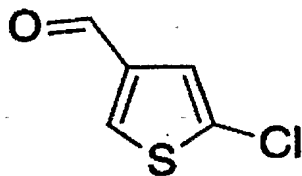
[参考例341] (5-クロロチエン-3-イル) メタノール



5-クロロチオフェン-3-カルボン酸 (Monatsh. Chem., 1989年, 120巻, 53頁) (6.93 g) をテトラヒドロフラン (750 ml) に溶解し、トリエチルアミン (27.3 ml)、クロロギ酸エチル (18.7 ml) を加え、室温で2時間半攪拌した。さらに、水素化ほう素ナトリウム (19.3 g) の水溶液 (41 ml) を10分間にわたって滴下し、その後室温で18.5時間攪拌した。反応液に酢酸を加えて酸性とした後、溶媒を減圧下留去した。残さに水と塩化メチレンを加え、分離後、有機層を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:4) で精製し、標題化合物 (5.17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63 (1H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.59 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.91 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 6.98–6.99 (1H, m).

[参考例342] 5-クロロチオフェン-3-カルバルデヒド

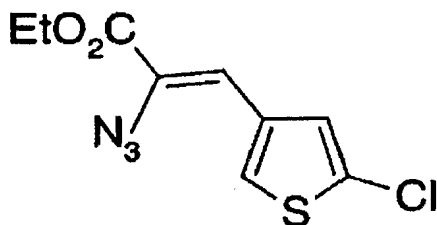


参考例341で得た化合物 (5.17 g) を塩化メチレン (400 ml) に溶

解し、二酸化マンガン（51.3 g）を加え、室温で15時間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物（2.84 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 9.75 (1H, s).

[参考例343] 2-アジド-3-(5-クロロチエン-3-イル) アクリル酸  
エチル エステル

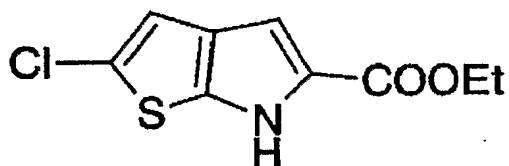


20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液（10.7 ml）にエタノール（15 ml）を加え、0℃に冷却した後、参考例342で得た化合物（1.01 g）とアジド酢酸 エチル エステル（3.55 g）の混合物を30分間にわたって滴下し、0℃で3時間攪拌した。反応液に冷塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン=1：49）で精製し、標題化合物（1.04 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.34 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

[参考例344] 2-クロロ-6H-チエノ[2,3-b]ピロール-5-カルボン酸  
エチル エステル

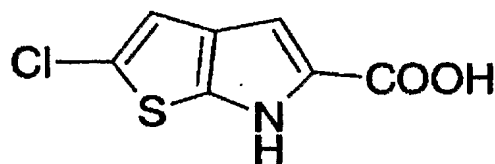




参考例 3 4 3 で得た化合物 (0.97 g) をキシレン (20 ml) に溶解し、30 分間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去した。残さにヘキサンを加え、生じた固体をろ取し、標題化合物 (0.608 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 9.32 (1H, br).

[参考例 3 4 5] 2-クロロ-6H-チエノ[2, 3-b]ピロール-5-カルボン酸

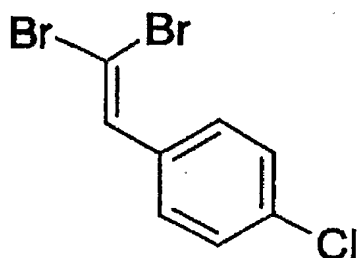


参考例 2 7 4 と同様の方法で、参考例 3 4 4 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.35 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 200 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

[参考例 3 4 6] 1-クロロ-4-(2, 2-ジブロモビニル)ベンゼン

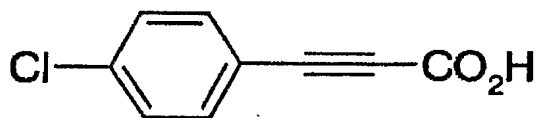


4-クロロベンズアルデヒド (2.81 g) を塩化メチレン (300 ml) に溶解し、四臭化炭素 (13.3 g)、トリフェニルホスフィン (21.0 g) を加え、室温で90分間攪拌した。析出した不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=20：1) により精製し、標題化合物 (5.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$ : 296 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例347] 3-(4-クロロフェニル)-2-プロピオール酸



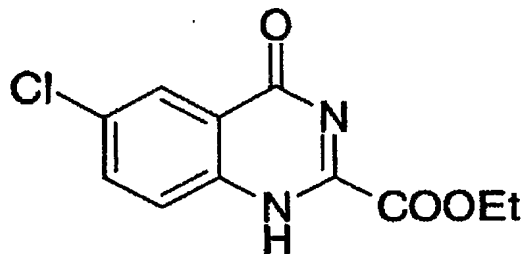
参考例346で得た化合物 (1.0 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、*n*-ブチルリチウム (1.59規定ヘキサン溶液, 4.46 ml) をアルゴン気流下 $-78^\circ\text{C}$ で滴下した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を再び $-78^\circ\text{C}$ まで冷却し、炭酸ガス気流下2分間攪拌した後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮した後、残さに飽和食塩水と酢酸 エチル エステルを加えて分液した。水層に3規定塩酸を加え、酸性にして酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、標題化合物 (453 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.

6.6 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 13.90 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 180 ( $M^+$ ).

[参考例 348] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボン酸 エチル エステル

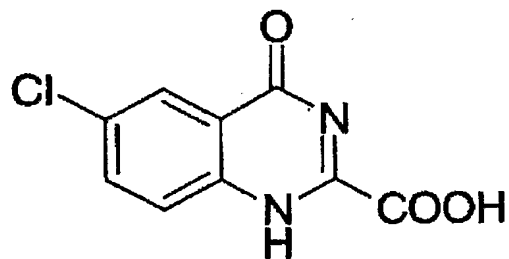


2-アミノ-5-クロロベンズアミド (2.50 g) のピリジン (15 ml) 溶液に塩化オキソ酢酸・エチル エステル (2.0 ml) を加えて 18 時間室温下で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残さを酢酸 (50 ml) に溶解し、無水酢酸 (5.0 ml) を加えて 16 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残さにエタノールを加えて析出した結晶を濾取、洗浄し、標題化合物 (2.71 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.38 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 12.85 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 253 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 349] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボン酸

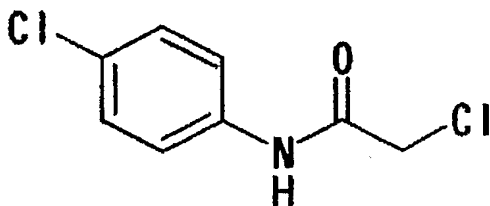


参考例 348 で得た化合物 (1.26 g) の水 (5 ml) - テトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶液に水酸化リチウム (263 mg) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を氷冷下、1 規定塩酸 (11 ml) で中和し、1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取、水洗し、標題化合物 (0.96 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.50–8.20 (3H, m), 12.44 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 265 ( $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ ) $^+$ .

[参考例 350] 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド

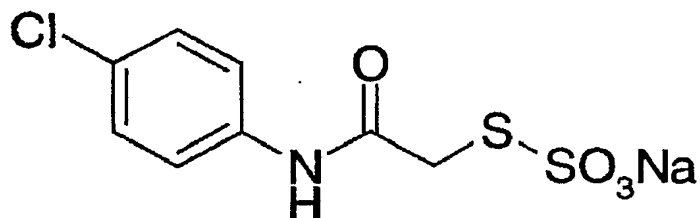


p-クロロアニリン (3.82 g) を酢酸 エチル エステル (30 ml) に溶解し、室温で塩化クロロアセチル (2.39 ml) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 60℃ で 3.5 時間加熱攪拌した後、析出した結晶を濾取して標題化合物 (4.78 g) を得た。さらに、濾液を約 1/4 に濃縮し、析出した結晶を濾取し、標題化合物 (1.01 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.19 (2H, s), 7.33 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, b

r. s) .

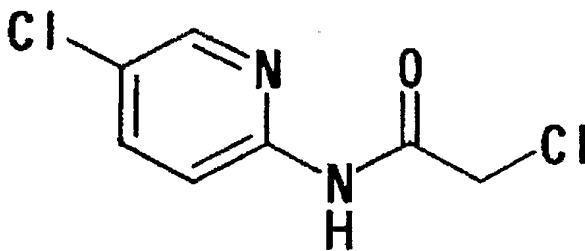
[参考例 3 5 1] S - [ 2 - ( 4 - クロロアニリノ ) - 2 - オキソエチル ] チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 0 で得た化合物 ( 5 . 7 9 g ) をエタノール ( 1 4 0 m l ) に溶解し、 7 0 ℃ で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 ( 7 . 0 4 g ) の水溶液 ( 1 4 0 m l ) を一度に加えて 1 . 5 時間加熱還流した。反応液を約 1 / 1 0 に濃縮し、析出した粉末を濾取して標題化合物 ( 8 . 2 0 g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ : 3 . 7 3 ( 2 H , s ) , 7 . 3 5 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 5 7 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 1 0 . 3 0 ( 1 H , s ) .

[参考例 3 5 2] 2 - クロロ - N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アセトアミド 塩酸塩

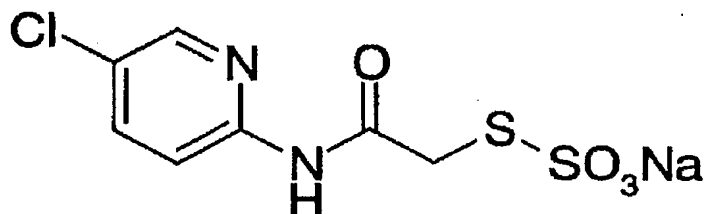


2 - アミノ - 5 - クロロピリジン ( 3 . 8 5 g ) を酢酸 エチル エステル ( 6 0 m l ) に溶解し、室温で塩化クロロアセチル ( 2 . 3 9 m l ) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 6 0 ℃ で 3 0 分間加熱攪拌した後、塩化クロロアセチル ( 0 . 5 m l ) を追加してさらに 6 0 ℃ で 1 時間攪拌した。析出している粉末を濾

取し、標題化合物（6. 18 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4. 36 (2H, s), 7. 94 (1H, d,  $J=8. 8$ , 2. 7Hz), 8. 09 (1H, d,  $J=8. 8$ Hz), 8. 40 (1H, d,  $J=2. 7$ Hz), 11. 03 (1H, s).

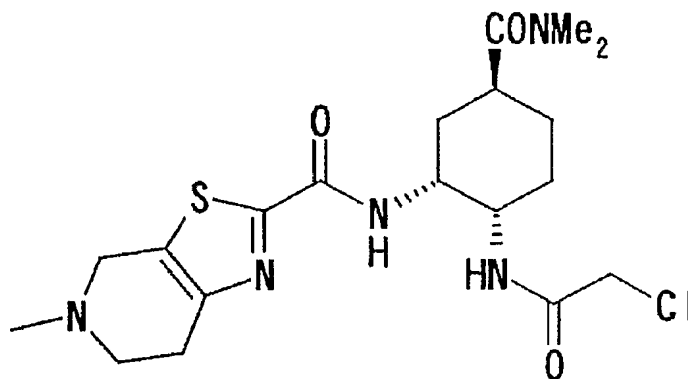
[参考例353] S- {2- [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例352で得た化合物（6. 18 g）をエタノール（130ml）に溶解した溶液に、80℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム5水和物（6. 35 g）と炭酸水素ナトリウム（2. 15 g）を溶解した水溶液（130ml）を一度に加えて外温110℃で2時間加熱還流した。減圧下濃縮乾固し、残さにエタノール（500ml）を加えて加熱し2回抽出した。抽出液を約1/20に濃縮して、ジエチルエーテルを加えて析出する不溶物を濾取し、標題化合物（6. 65 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3. 77 (2H, s), 7. 89 (1H, d,  $J=9. 0$ , 2. 7Hz), 8. 09 (1H, d,  $J=9. 0$ Hz), 8. 34 (1H, d,  $J=2. 7$ Hz), 10. 57 (1H, s).

[参考例354] N- { (1R, 2S, 5S) -2- [(2-クロロアセチル) アミノ] -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

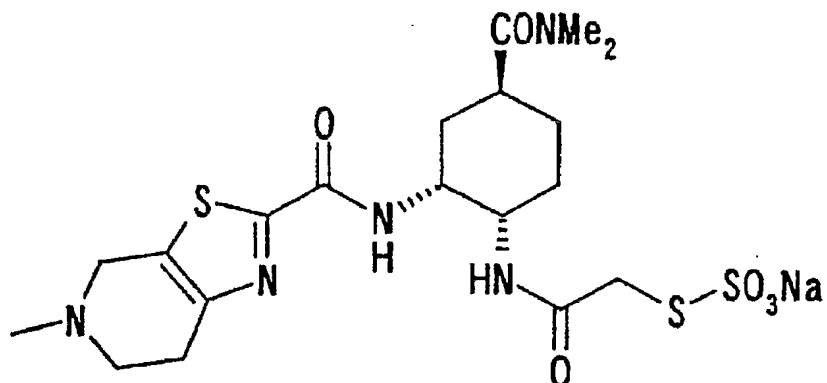


参考例 253 で得た化合物 (100 mg) を酢酸 エチル エステル (10 ml) に溶解し、塩化クロロアセチル (21.6  $\mu$ l) を加えて 60℃ で 30 分間加熱攪拌した。放冷後不溶物を濾取して塩化メチレン-メタノールに溶解後、減圧下溶媒を留去して粗製の標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–2.00 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.00–3.25 (5H, m), 3.17 (3H, s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.96 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.00–4.15 (1H, m), 4.02 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.45–4.70 (2H, m), 7.85–8.00 (1H, br), 8.12 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 442 ( $M+H$ ) $^+$ .

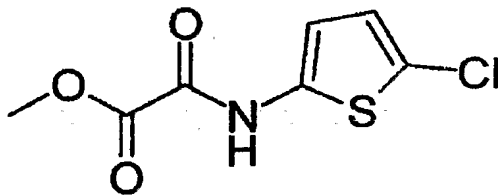
[参考例 355] S- {2- [ ( (1S, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 354 で得た化合物 (106 mg) をエタノール (1.5 ml) に溶解し、90℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 (55 mg) と炭酸水素ナトリウム (18.6 mg) を溶解した水溶液 (1.5 ml) を一度に加えて 1 時間加熱還流した。減圧下濃縮乾固し、残さにエタノール (10 ml) を加えて加熱時に抽出した。抽出液を約 1/2 に濃縮して、イソプロピルエーテル (10 ml) を加えて析出する不溶物を濾取し、標題化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.80–3.10 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.44 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 3.50 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 3.68 (2H, s), 3.75–3.90 (1H, m), 4.45–4.50 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

[参考例 356] 2-[(5-クロロチエン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル



5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (0.99 g) のトルエン (20 ml)



) 懸濁液にトリエチルアミン (1.25 ml)、アジ化ジフェニルホスホリル (1.55 ml) を加えて 80℃ にて 1 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、tert-ブタノール (2 ml) を加え、19 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (200 ml) を加え、蒸留水、10% クエン酸水溶液、蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 4: 1) に付し、5-クロロ-2-チエニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (1.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 6.21 (1H, d,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J = 3.1 \text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 234 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

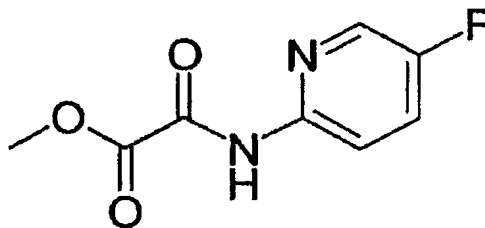
上記の生成物 (1.87 g) を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (40 ml) に加え、室温にて 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム (2.02 g) とクロロオキソ酢酸 メチル エステル (0.883 ml) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 3: 1) で精製し、溶媒を留去して標題化合物 (1.44 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ ), 9.42 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 220 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

[参考例 357] 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オ

キソ酢酸 メチル エステル

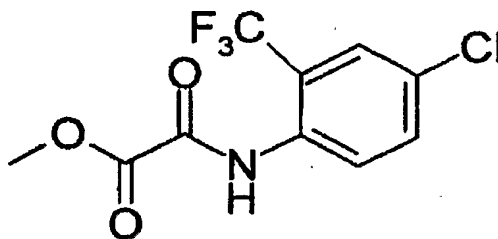


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.48–7.53 (1H, m), 8.21 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.27–8.31 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 5 8] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシ酢酸 メチル エステル

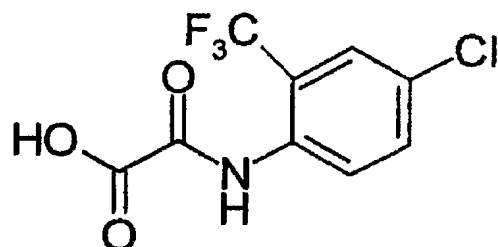


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-トリフルオロアニリンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.01 (3H, s), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 281 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 5 9] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシ酢酸

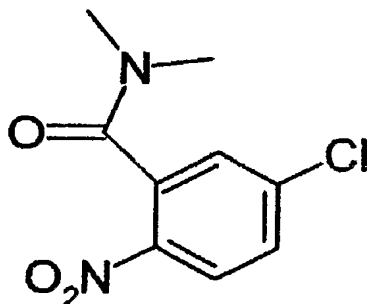


参考例 358 で得た化合物 (297 mg) のテトラヒドロフラン (7 ml) - 水 (3 ml) 混合溶液に、水酸化リチウム (28 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶媒に 1 規定塩酸 (8 ml)、塩化メチレン (20 ml) を加え、分液操作を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去・乾燥し、標題化合物 (291 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.36 (1H, br. s).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 267 ( $\text{M-H}^-$ ).

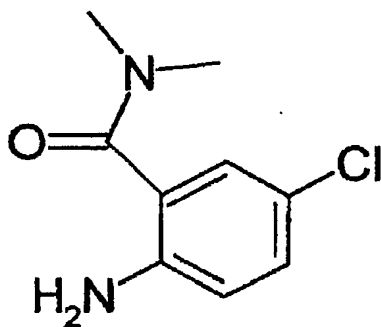
[参考例 360] 5-クロロ-N, N-ジメチル-2-ニトロベンズアミド



参考例 143 と同様の方法で 5-クロロ-2-ニトロ安息香酸とジメチルアミンを縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.86 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.38 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

[参考例 3 6 1] 2-アミノ-5-クロロ-N, N-ジメチルベンズアミド

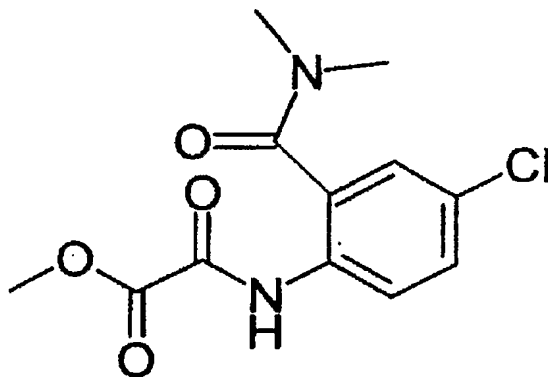


参考例 3 6 0 で得た化合物 (2.8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) - 水 (40 ml) 混合溶液に、塩化鉄 (III) 6 水和物 (9.93 g)、亜鉛末 (8.01 g) を加え、20 分間加熱還流した。反応溶液をセライト 545 でろ過し、ろ液に酢酸 エチル エステル (200 ml) を加え、分液操作を行った。水層を酢酸 エチル エステル (100 ml × 2) で洗浄し、合せた有機層を蒸留水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:ヘキサン=1:1→1:0→メタノール:塩化メチレン=1:100) に付し、標題化合物 (2.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13 (6H, s), 4.33 (2H, br), 6.65 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ )..

MS (ESI)  $m/z$ : 240 ( $\text{M}+\text{MeCN}$ ) $^+$ .

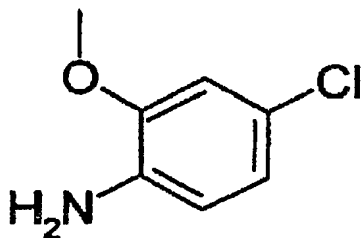
[参考例 3 6 2] 2- {4-クロロ-2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] アニリノ} - 2-オキソ酢酸 メチル エステル



参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、参考例 3 6 1 で得た化合物とクロロオキソ酢酸 メチル エステルより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.09 (6H, br), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.46 (1H, br).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 285 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 6 3] 4-クロロ-2-メトキシアニリン



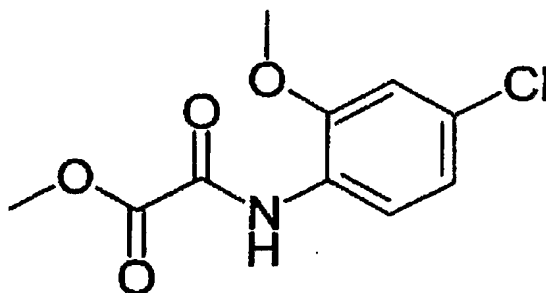
参考例 3 6 1 に記載された方法と同様にして、5-クロロ-2-ニトロアニソールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.65–3.95 (2H, br), 3.87 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.74–6.78 (2H, m).

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 199 ( $\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 6 4] 2-(4-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸

メチル エステル

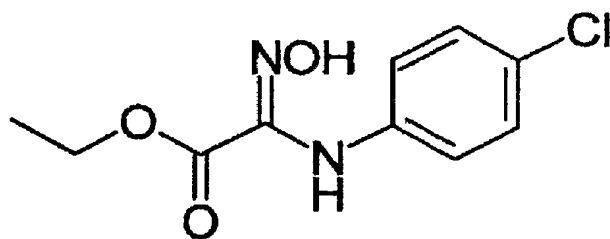


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、参考例 3 6 3 で得た化合物とクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.90 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.33–9.44 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 244 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 6 5] 2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸  
エチル エステル



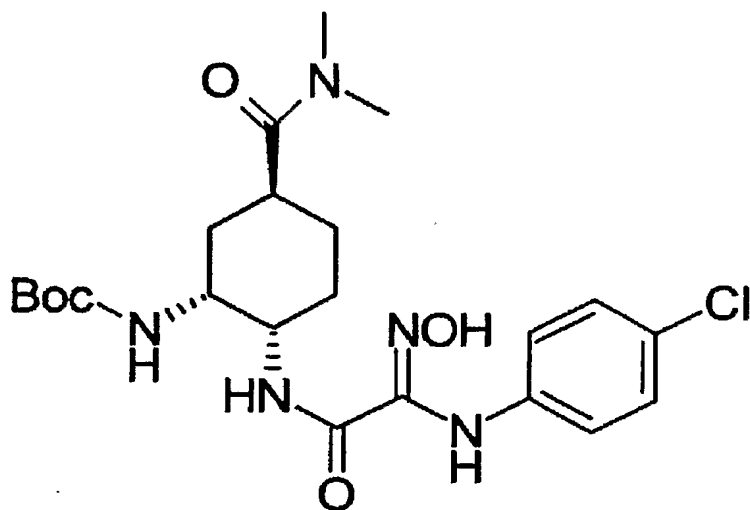
文献 (Gilchrist, T. L. ; Peek, M. E. ; Rees, C. W. ; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1975, 913.) 記載の方法と同様にして、4-クロロアニリン (3.03 g) と 2-クロロ-2-ヒドロキシイミノ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.6

0-1.80 (1H, br), 4.28 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.15-8.45 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 243 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例366] (1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

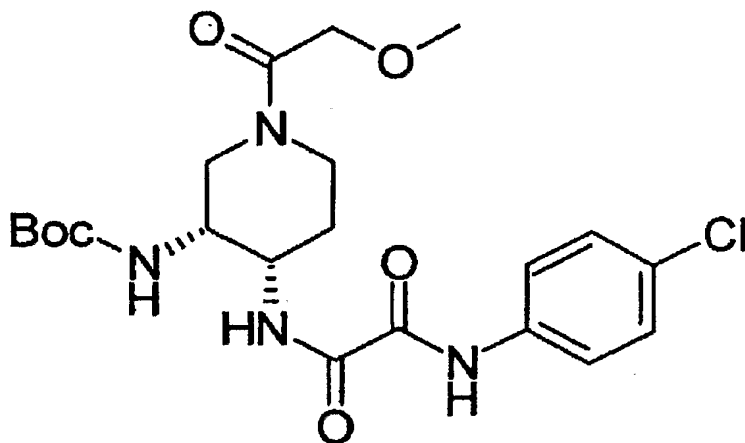


参考例365で得た化合物 (350mg) のエタノール (5.0ml) 溶液に参考例144で得た化合物 (597mg) を加え70℃で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=30:1) で精製し、標題化合物 (180mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.47-1.84 (6H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.90-3.97 (1H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 504 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[参考例 367] (3R, 4S) - 4 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソアセチル] アミノ } - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



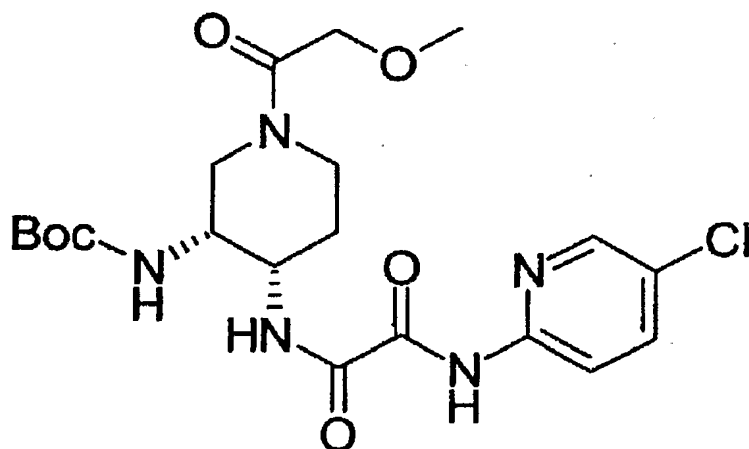
参考例 374 で得た化合物と参考例 220 で得た化合物から、参考例 214 に記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.55–1.75 (1H, br), 1.94–2.07 (1H, br), 2.70–3.00 (1H, m), 3.10–3.37 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.88–4.22 (4H, m), 4.55–4.69 (1H, br), 4.80–4.90 (0.5H, br), 5.36–5.48 (0.5H, br), 7.20–7.30 (1H, br), 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20–8.40 (1H, br), 9.15–9.25 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 469 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 368] (3R, 4S) - 4 - ( {2 - [ (5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ ) - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



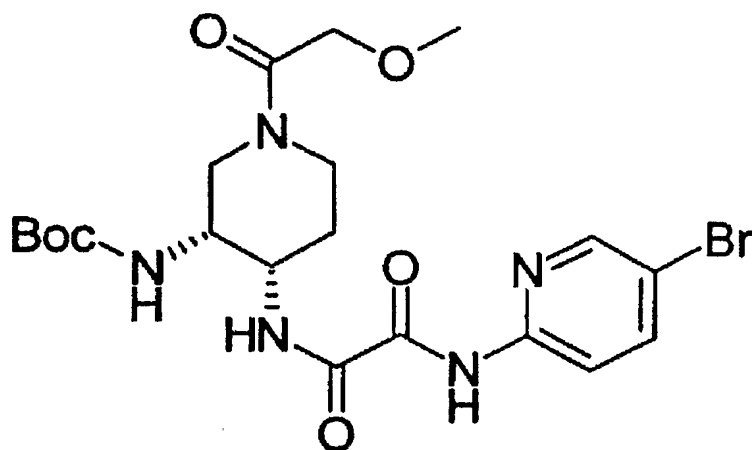


参考例 266 で得た化合物と参考例 220 で得た化合物から、参考例 214 に記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.65–2.30 (2H, br), 2.68–3.02 (1H, m), 3.10–3.35 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.80–4.25 (4H, m), 4.45–4.70 (1H, m), 5.05–5.20 (0.5H, m), 5.80–5.93 (0.5H, m), 7.30–7.40 (1H, br), 7.71 (1H, br d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.95–8.05 (0.3H, br), 8.19 (1H, br d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, br. s), 8.38–8.53 (0.7H, br), 9.74–9.84 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 470 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

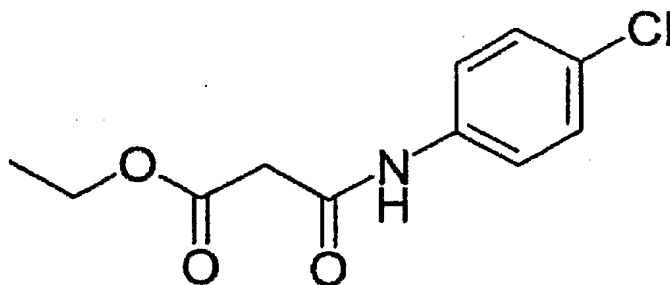
[参考例 369] (3R, 4S)–4–({2–[(5–ブロモピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–1–(2–メトキシアセチル) ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



参考例 375 で得た化合物と参考例 220 で得た化合物から、参考例 214 に記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.50–1.75 (1H, m), 1.95–2.13 (1H, br), 2.70–2.98 (1H, m), 3.05–3.36 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.80–4.24 (4H, m), 4.57–4.73 (1H, br), 4.85–4.95 (0.25H, br), 5.10–5.15 (0.25H, br), 5.45–5.58 (0.5H, br), 7.30–7.38 (1H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.30–8.55 (1H, br), 8.40 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.68 (1H, br. s).

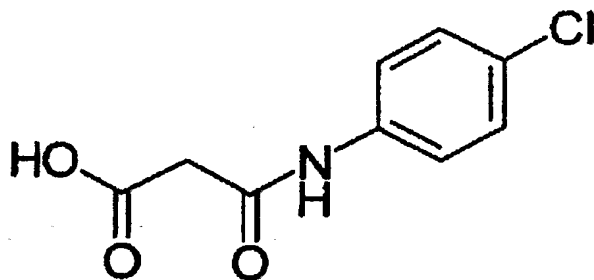
[参考例 370] 3-(4-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



4-クロロアニリン (2.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、室温でマロン酸 エチル カリウム (3.2 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.1 g)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.5 g) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.32 (1H, br. s).

[参考例371] 3-(4-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸

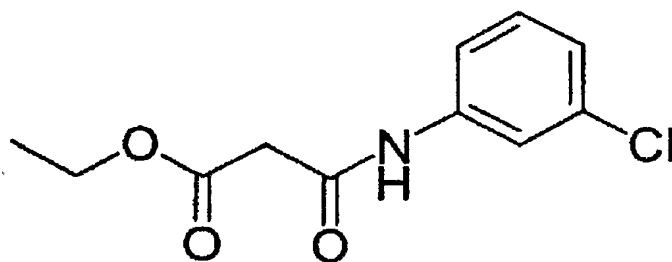


参考例370で得た化合物 (1.0 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、室

温で1規定水酸化ナトリウム水溶液（10ml）を滴下し加え、2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液（10ml）を加え、攪拌後、析出した不溶物を濾取し、標題化合物（0.5g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.34 (2H, s), 7.35 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.26 (1H, s), 12.66 (1H, br. s).

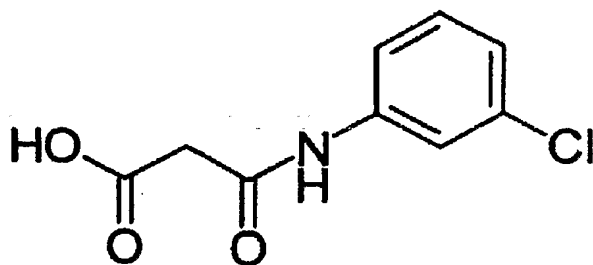
[参考例372] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



参考例370に記載した方法と同様にして、3-クロロアニリンとマロン酸エチル カリウムを縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 9.35 (1H, br. s).

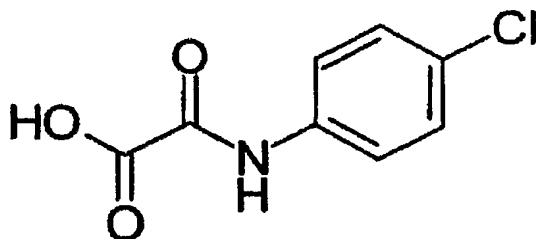
[参考例373] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸



参考例 3 7 1 に記載した方法と同様にして、参考例 3 7 2 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3. 3 5 (2H, s), 7. 1 1 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 3 3 (1H, t,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 3 9 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 7 8 (1H, s), 10. 3 1 (1H, s), 12. 6 7 (1H, br. s).

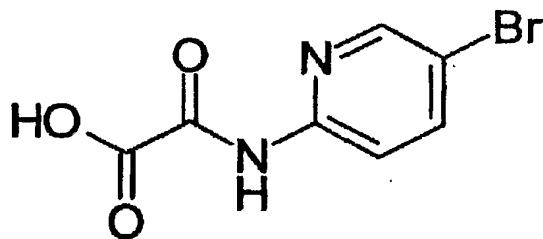
[参考例 3 7 4] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸



参考例 3 5 9 に記載した方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7. 3 7 (2H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 7 9 (2H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 10. 6 6 (1H, s).

[参考例 3 7 5] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸



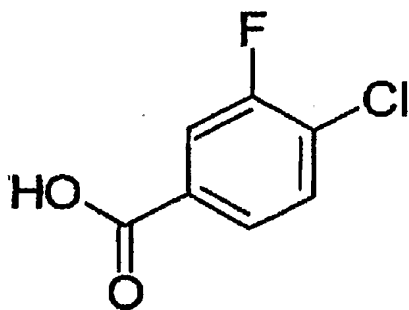
参考例 3 5 9 に記載された方法と同様にして、参考例 2 6 2 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7. 9 5-8. 0 0 (1H, m), 8. 0 8

(1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.74

(1H, s).

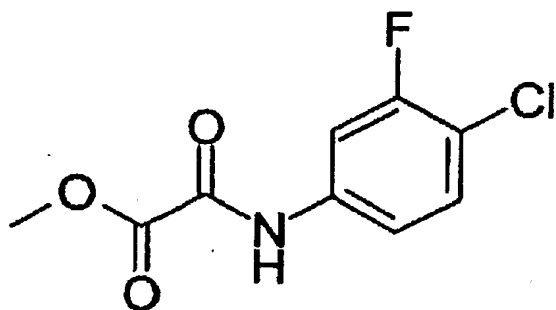
[参考例 376] 4-クロロ-3-フルオロ安息香酸



4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド (10 g)、アミド硫酸 (18 g)、tert-ブチルアルコール (50 ml)、および水 (50 ml) からなる混合溶液に、氷冷下亜塩素酸ナトリウム (17 g) を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら4日間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水、1規定塩酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルとヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (11.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.72 (1H, dt,  $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dt,  $J=8.3, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dt,  $J=9.7, 1.5\text{ Hz}$ ), 13.45 (1H, s).

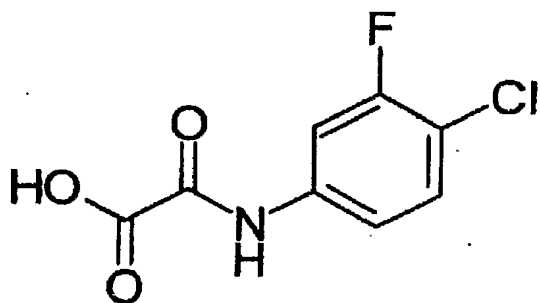
[参考例 377] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



参考例 3 5 6 に記載された方法と同様にして、参考例 3 7 6 で得た化合物をクルチウス転移反応後、クロロオキソ酢酸 メチル エステルと縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.25–7.27 (1H, m), 7.39 (1H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=10.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, br. s).

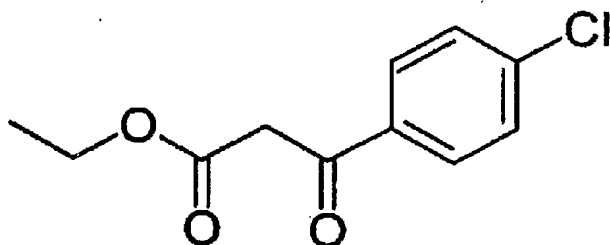
[参考例 3 7 8] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸



参考例 3 5 9 に記載された方法と同様にして、参考例 3 7 7 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=12.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 10.83 (1H, br. s).

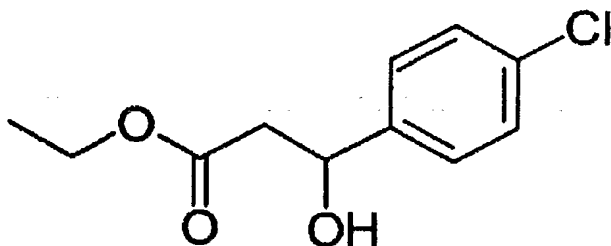
[参考例 3 7 9] 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



マロン酸 エチル カリウム (8.2 g) の酢酸 エチル エステル (100 ml) 懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン (17 ml) および塩化マグネシウム (5.5 g) を加え、徐々に室温に戻しながら18時間撹拌した。一方、4-クロロ安息香酸 (5.0 g)、塩化チオニル (12 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1滴)、およびトルエン (100 ml) からなる懸濁液を、1時間加熱還流した後、反応液を濃縮した。得られた残渣を酢酸 エチル エステルに溶解し、氷冷下上記反応液に滴下し加え、徐々に室温に戻しながら18時間撹拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、30分間撹拌後有機層を分取した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (6.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.96 (2H, s), 4.21 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

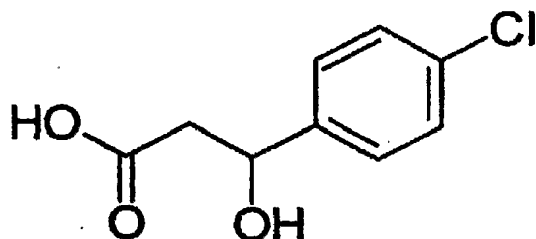
[参考例380] 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 エチル エステル





参考例 379 で得た化合物 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら 2 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (0.56 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.70 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.09–5.13 (1H, m), 7.30–7.35 (5H, m).

[参考例 381] 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

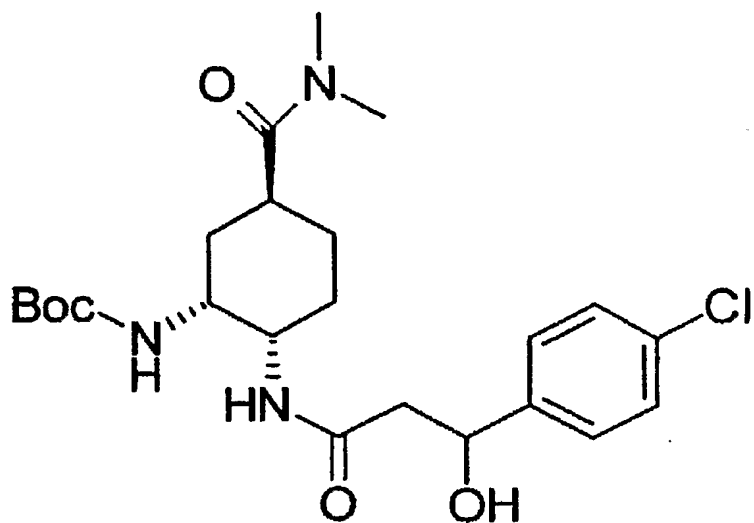


参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 380 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.25–3.32 (1H, m), 4.89–4.95 (1H, m), 5.45–5.53 (1H, m), 7.35–7.36 (5H, m), 12.11–12.18 (1H, m).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 198 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

[参考例 382] (1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

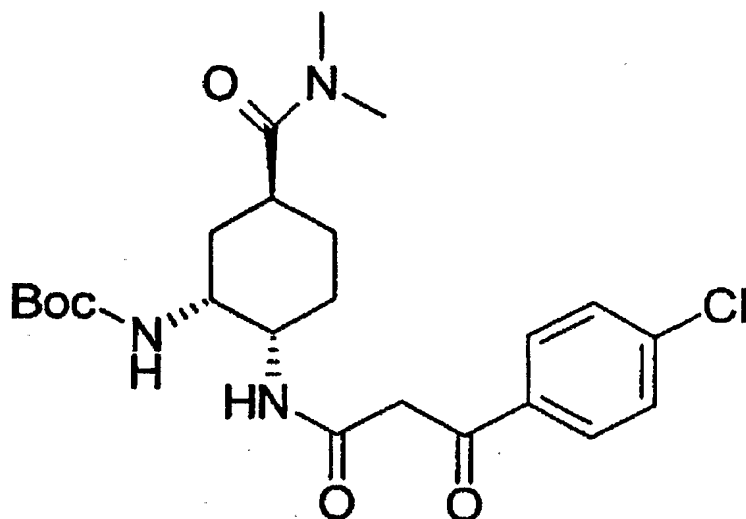


参考例 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 3 8 1 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 2 1–1. 4 4 (2H, m) , 1. 4 6 (9 H, s) , 1. 7 6–1. 9 2 (2H, m) , 1. 9 5–2. 1 0 (2H, m) , 2. 4 0–2. 5 5 (2H, m) , 2. 5 5–2. 6 8 (1H, m) , 2. 9 4 (3H, s) , 3. 0 5 (3H, s) , 3. 8 2–3. 9 6 (1H, m) , 4. 0 2–4. 1 7 (1H, m) , 4. 6 5–4. 8 0 (2H, m) , 5. 0 3–5. 1 3 (1H, m) , 7. 2 8–7. 3 3 (5H, m) .

MS (ESI)  $m/z$  : 4 6 8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 8 3] (1 R, 2 S, 5 S) – 2 – { [ 3 – ( 4 – クロロフェニル ) – 3 – オキソプロパノイル ] アミノ } – 5 – [ ( ジメチルアミノ ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert – ブチル エステル

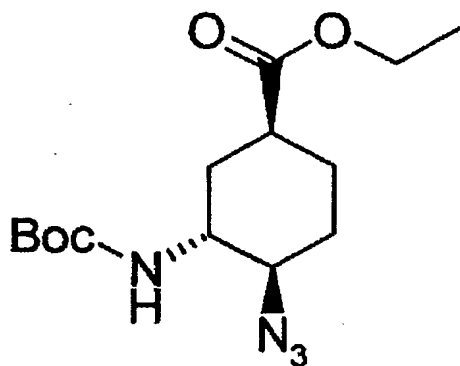


参考例 382 で得た化合物 (0.5 g) の 1, 4-ジオキサン (20 ml) 溶液に、室温で二酸化マンガン (0.47 g) を加え、4 日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物を濾去し、得られた濾液を減圧下濃縮して、標題化合物 (0.46 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.28–1.39 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.41–1.63 (3H, m), 2.25–2.42 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.90–2.97 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.89–3.97 (1H, m), 4.88–4.98 (1H, m), 6.65–6.70 (1H, m), 7.30–7.35 (4H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=2.9, 1.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 464 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

[参考例 384] (1S, 3R, 4R)–4-アジド–3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

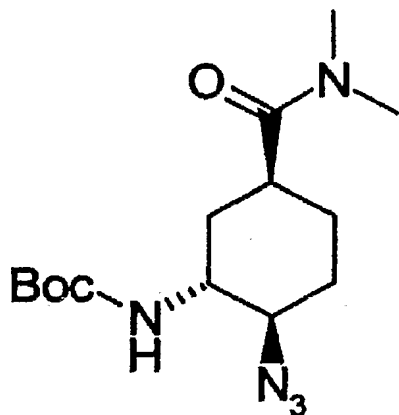


参考例 249 に記載された方法と同様にして、参考例 248 で得た化合物より  
標題化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25} + 6.2^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.61 (1H, s), 1.61–1.71 (2H, m), 1.81–1.90 (1H, m), 1.97–2.03 (1H, m), 2.22–2.28 (1H, m), 2.56–2.60 (1H, m), 3.54 (1H, br. s), 3.63–3.68 (1H, m), 4.16 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.58 (1H, br. s),

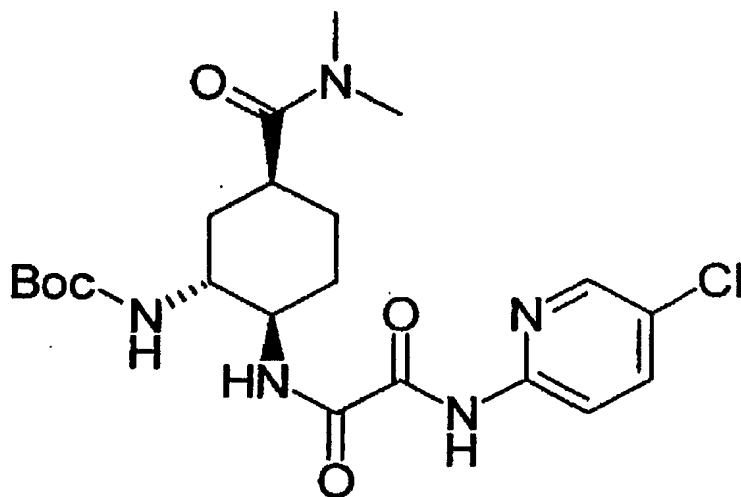
[参考例 385] (1R, 2R, 5S)–2–アジド–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



参考例 250 及び参考例 251 に記載された方法と同様にして、参考例 384 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.40–2.20 (6H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.60–3.78 (1H, m), 3.83–3.95 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

[参考例 386] (1R, 2R, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



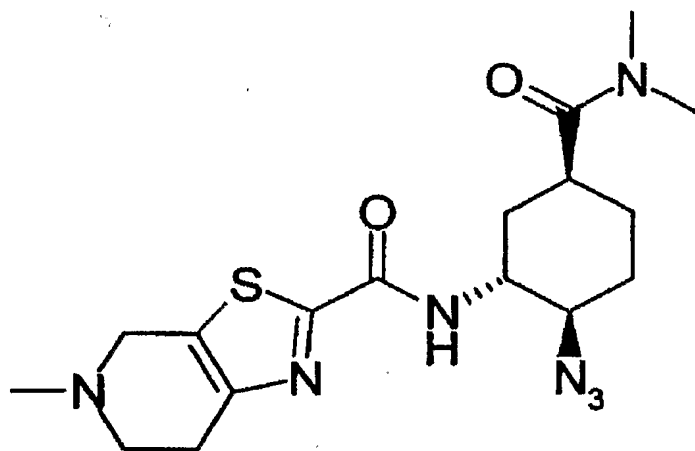
参考例 90 に記載された方法と同様にして、参考例 385 で得た化合物のアジド基をアミノ基へと変換後、参考例 91 に記載された方法と同様にして、参考例 266 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13–2.25 (16H, m), 2.94 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.60–3.78 (1H, m), 4.13–4.31 (1H, m), 4.45–4.65 (1H, m), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, br. s), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 9.71

(1H, s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 468 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 387] N- { (1R, 2R, 5S) -2-アジド-5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

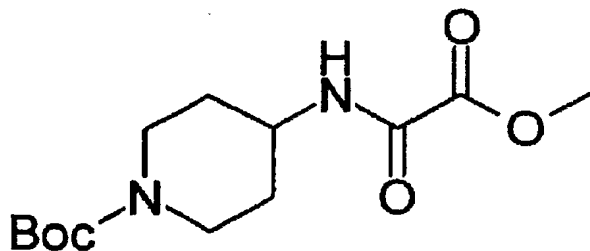


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 385 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.75-2.08 (6H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.75-2.97 (4H, m), 2.95 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.65-3.80 (3H, m), 4.27-4.39 (1H, m), 7.17-7.28 (1H, m) .

MS (ESI)  $m/z$  : 392 (M+H)<sup>+</sup>.

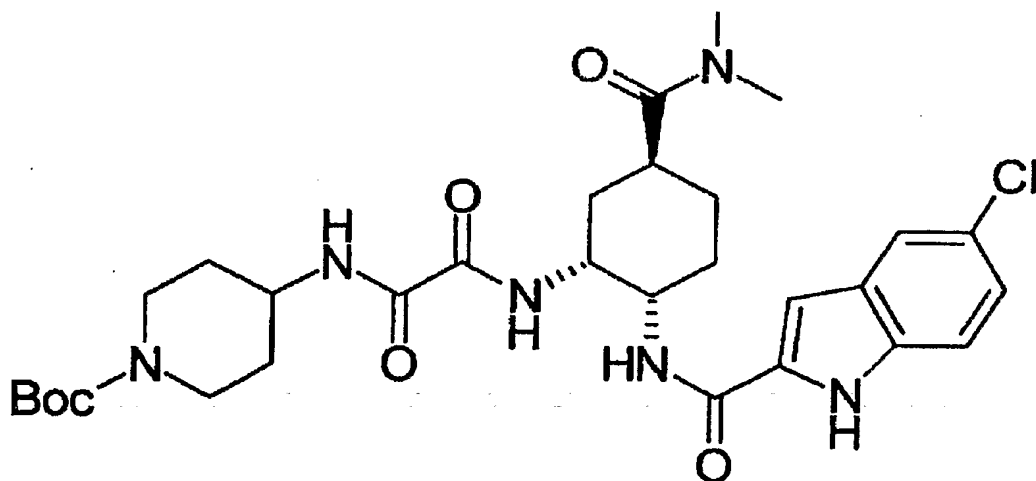
[参考例 388] 4- [(2-メトキシ-2-オキソアセチル) アミノ] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 242 に記載された方法と同様にして、(4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニル) ピペリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.46 (9H, s), 1.34-1.51 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.82-2.96 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.88-4.14 (3H, m), 6.96-7.07 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 287 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 389] 4- { [2- ( { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) -2-オキソアセチル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



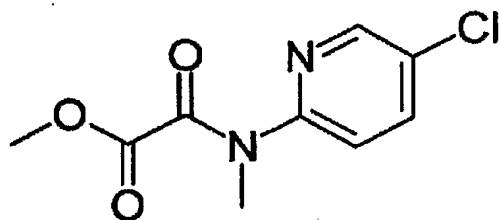
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 310 で得た化合物と参

考例 388 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.35–2.28 (11H, m), 2.70–3.18 (9H, m), 3.80–4.57 (4H, m), 6.78 (1H, s), 7.15–8.12 (6H, m), 9.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 617 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 390] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) (メチル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル

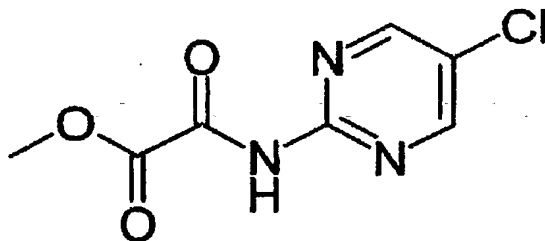


参考例 242 に記載された方法と同様にして、5-クロロ-N-メチル-2-ピリジンアミンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.43 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.08 (1H, br. s), 7.68–7.78 (1H, m), 8.27 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 229 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 391] 2-[(5-クロロピリミジン-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル



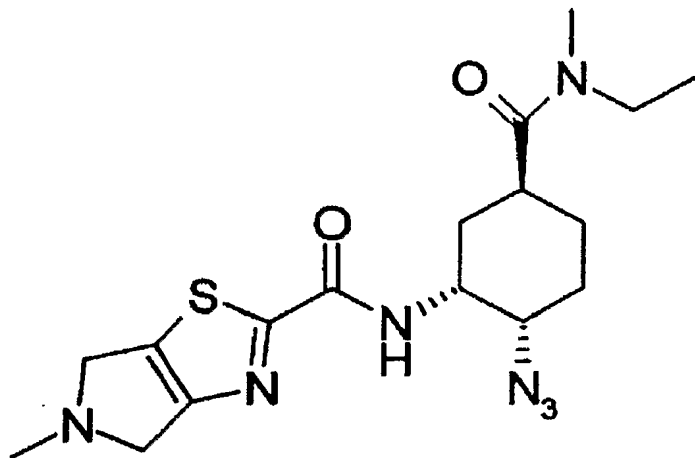


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロピリミジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 0 0 (3H, s), 8. 6 3 (2H, s), 9. 5 8 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 9 2] N-((1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボキサミド

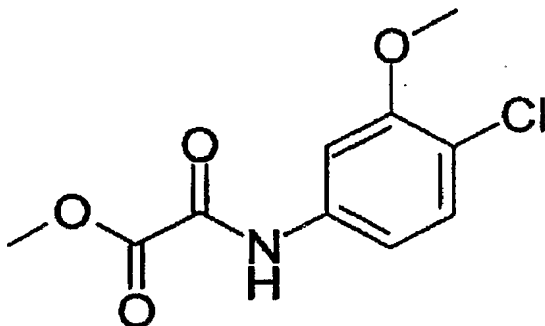


参考例 2 5 2 に記載された方法と同様にして、参考例 3 2 3 で得た化合物と参考例 2 9 3 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 0 8, 1. 1 5 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 7 4-1. 8 8 (4H, m), 2. 1 2-2. 2 2 (2H, m), 2. 6 7 (3H, s), 2. 8 1-2. 8 6 (1H, m), 2. 8 9, 2. 9 6 (3H, each s), 3. 2 8-3. 4 3 (2H, m), 3. 9 1-4. 1 0 (5H, m), 4. 6 0-4. 6 2 (1H, m), 7. 2 1 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

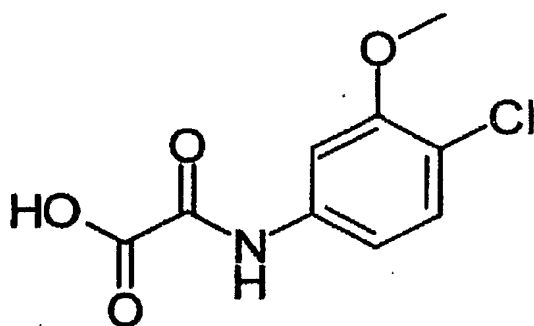
[参考例 393] 2-(4-クロロ-3-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



参考例 361 に記載された方法と同様にして 2-クロロ-5-ニトロアニソールを還元し、アミノ体を得た後、参考例 242 に記載された方法と同様にして、クロロオキソ酢酸 メチル エステルと縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, br. s).

[参考例 394] 2-(4-クロロ-3-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸



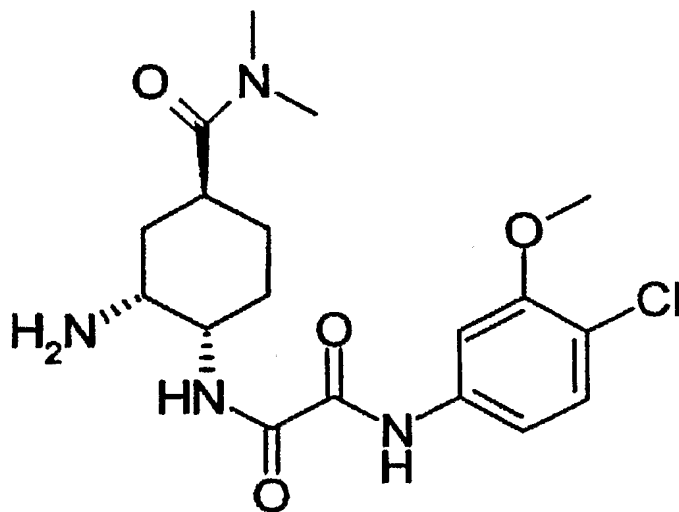
参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 393 で得た化合物を加水分解することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H,

d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 228 ( $M-H$ ).

[参考例 395]  $N^1$ -{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- $N^2$ -(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エタンジアミド

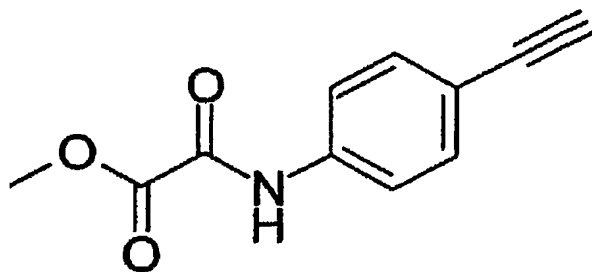


参考例 97 に記載された方法と同様にして、参考例 144 で得た化合物と参考例 394 で得た化合物を縮合した後、参考例 69 に記載した方法と同様に塩酸で処理し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48–2.00 (8H, m), 2.84–2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.33–3.35 (1H, m), 3.89–3.94 (4H, m), 7.06 (1H, d,  $J = 8.5, 2.2 \text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 397 ( $M^+$ ).

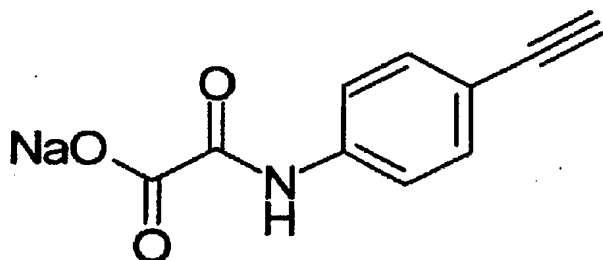
[参考例 396] 2-(4-エチルアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル



参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-エチニルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.09 (1H, s), 3.98 (3H, s), 7.50 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, br. s).

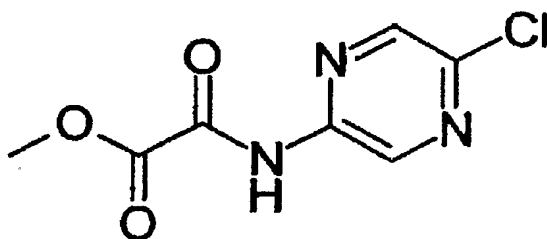
〔参考例 3 9 7〕 2-((4-エチニルアニリノ)-2-オキソ酢酸 ナトリウム塩



参考例 2 6 6 に記載された方法と同様にして、参考例 3 9 6 で得た化合物を水酸化ナトリウムで加水分解することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.06 (1H, s), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 10.33 (1H, br. s).

〔参考例 3 9 8〕 2-[(5-クロロピラジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

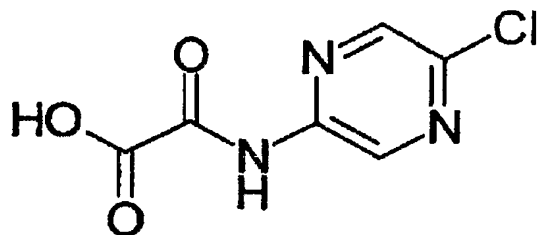


参考例 242 に記載された方法と同様にして、文献 (Sato, Nobuhiko ら, J. Heterocycl. Chem. 1982, 19 (3), 673-4) に従って合成した 2-アミノ-5-クロロピラジン及びクロロオキソ酢酸メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 8.35 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.37 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 399] 2-[(5-クロロピラジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸

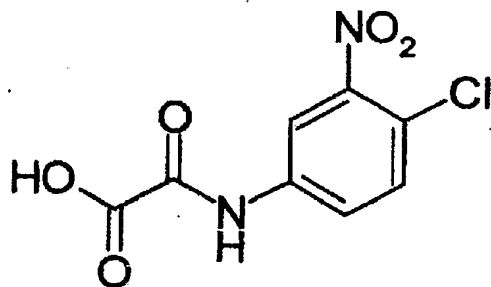


参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 398 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, br. s), 11.30 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 201  $\text{M}^+$ .

[参考例 400] 2-(4-クロロ-3-ニトロアニリノ)-2-オキソ酢酸

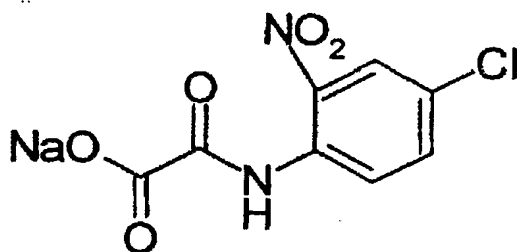


参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-ニトロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルを縮合した後、参考例 359 に記載した方法と同様に加水分解し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.76 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.24 (1H, s). カルボン酸のプロトン見えず。

MS (EI)  $m/z$ : 244  $\text{M}^+$ .

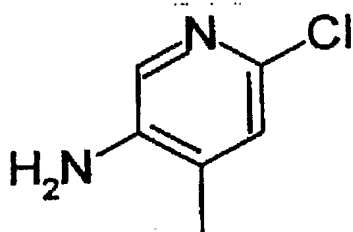
[参考例 401] 2-(4-クロロ-2-ニトロアニリノ)-2-オキソ酢酸ナトリウム塩



参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-ニトロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルを縮合した後、参考例 266 に記載した方法と同様に加水分解し、得られた残渣をメタノールに溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿をろ取することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.84 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.89 (1H, s).

[参考例402] 6-クロロ-4-メチル-3-ピリジンアミン

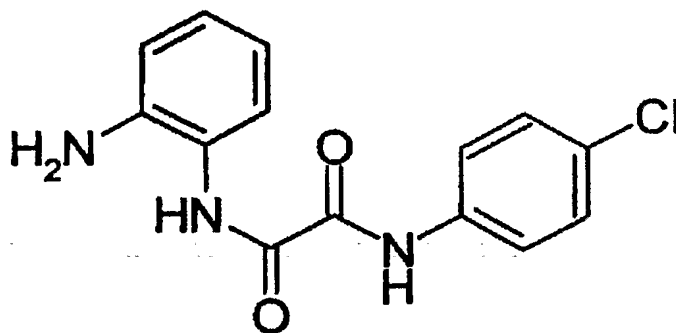


2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン (173 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で9時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 3: 2) で精製し、標題化合物 (113 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 3.85 (2H, br. s), 6.96 (1H, s), 7.74 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 142  $M^+$ .

[参考例403]  $\text{N}^1$ -(2-アミノフェニル)- $\text{N}^2$ -(4-クロロフェニル)エタンジアミド



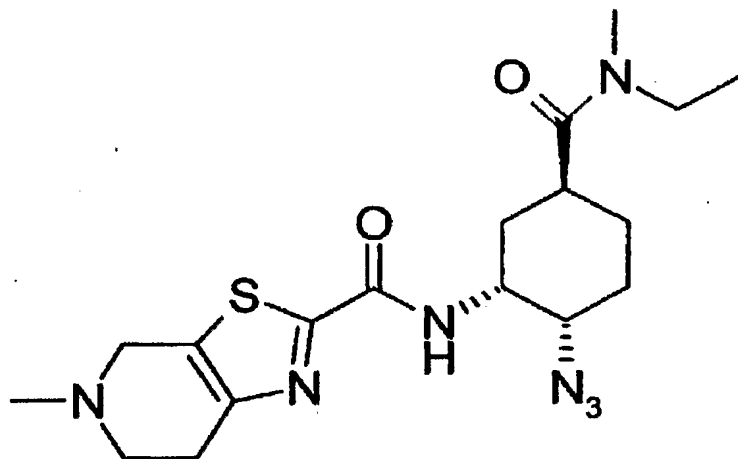
参考例59に記載されて方法と同様にして、1,2-ベンゼンジアミンと参考

例 374 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.00 (2H, s), 6.59–6.63 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.96–7.01 (1H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.04 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (FAB): 290 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 404] N-((1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



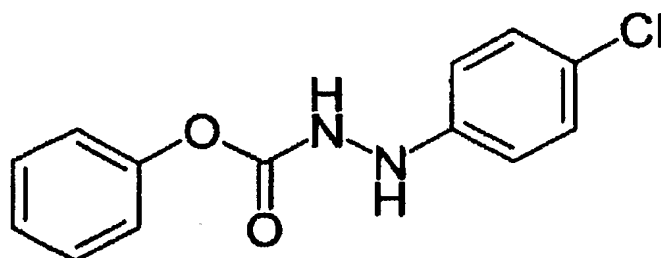
参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 323 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (1/2 of 3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.14 (1/2 of 3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.70–1.90 (4H, m), 2.10–2.25 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.78–3.00 (8H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.69



(1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 3.87–3.95 (1H, m), 4.55–4.62 (1H, m), 7.26 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

[参考例405] 2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 フェニル エステル

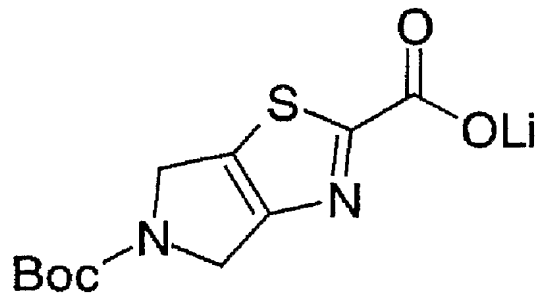


(4-クロロフェニル)ヒドラジン 塩酸塩 (3.00 g) をテトラヒドロフラン (50 ml)、ジエチルエーテル (50 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで (4-クロロフェニル)ヒドラジンを褐色固体として得た。これをベンゼン (15 ml) に溶解後、加熱還流させたところに、炭酸ジフェニルエステル (5.22 g) のベンゼン (8.0 ml) 溶液を30分間以上かけて滴下した。19時間還流後、室温まで放冷し、濃縮後、ベンゼン (15 ml) を加え、超音波でサスペンションとし、ヘキサン (50 ml) を加え、30分間攪拌後、不溶物を濾取、乾燥し、標題化合物 (1.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.86 (1H, br. s), 6.83–6.92 (3H, m), 7.17 (1H, br. s), 7.20–7.32 (4H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 263 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

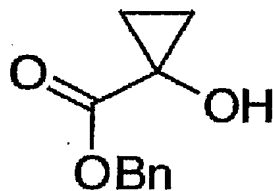
[参考例406] 5-tert-ブトキシカルボニル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 10 に記載された方法と同様にして、参考例 33 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 4.30–4.70 (4H, m).

[参考例 407] 1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 ベンジル エステル



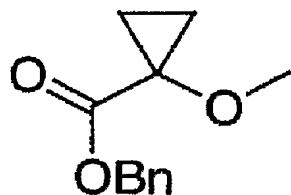
1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 (409 mg) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.0 ml)、臭化ベンジル (650  $\mu$ l) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン、1 規定塩酸水溶液を加え、二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 4:1) で精製し、標題化合物 (607 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (2H, dd,  $J=7.9, 4.9$  Hz), 1.32 (2H, dd,  $J=7.9, 4.9$  Hz), 3.09 (0.5H,

s), 3.11 (0.5H, s), 5.17 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 192 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例408] 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸 ベンジル エステル

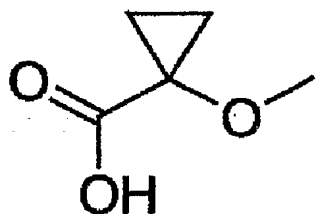


参考例407で得た化合物(600mg)のテトラヒドロフラン(5.0ml)溶液に、60%油性水素化ナトリウム(345mg)、ヨウ化メチル(900 $\mu$ l)を加え、28時間還流した。反応液に酢酸 エチル エステル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=10:1)で精製し、標題化合物(340mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16 (2H, dd, J=7.9, 4.8 Hz), 1.31 (2H, dd, J=7.9, 4.8 Hz), 3.42 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 207 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例409] 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸

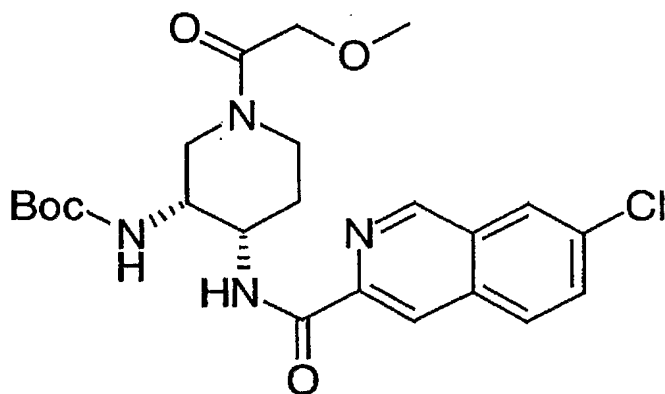


参考例152に記載された方法と同様にして、参考例408で得た化合物から

標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (2H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{Hz}$ ), 1.38 (2H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{Hz}$ ), 3.45 (3H, s), 8.80–9.00 (1H, br).

[参考例410] (3R, 4S)–4–{[(7-クロロイソキノリン–3-イル)カルボニル]アミノ}–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン–3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

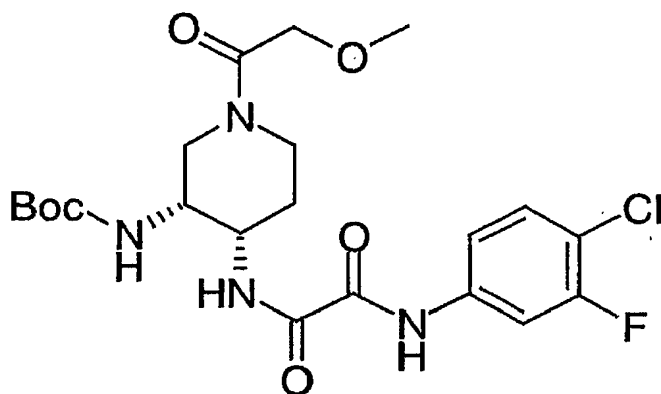


参考例214に記載された方法と同様にして、参考例220で得た化合物と参考例57で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, br s), 1.62–1.80 (1H, m), 2.04–2.22 (1H, m), 2.95–3.32 (1H, m), 3.38–3.53 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.84–3.95 (1H, m), 4.02–4.27 (3H, m), 4.30–4.65 (2H, m), 4.87–4.98 (0.5H, br), 5.32–5.43 (0.5H, br), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.55–8.66 (0.7H, br), 8.58 (1H, s), 8.73–8.85 (0.3H, br), 9.14 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 477 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 411] (3R, 4S) - 4 - { [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロアニリノ) - 2 - オキソアセチル] アミノ } - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

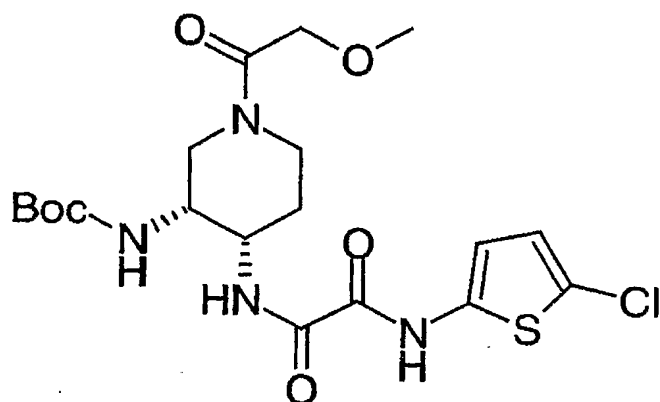


参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 377 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.75 (1H, m), 1.92 - 2.08 (1H, m), 2.68 - 2.80 (0.5H, m), 2.88 - 3.03 (0.5H, m), 3.06 - 3.24 (0.5H, m), 3.27 - 3.36 (0.5H, m), 3.45 (3H, s), 3.90 - 4.22 (5H, m), 4.56 - 4.71 (1H, m), 4.80 - 4.92 (0.3H, br), 5.44 - 5.54 (0.7H, br), 7.24 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz), 8.20 - 8.42 (1H, br), 9.18 - 9.28 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 487 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 412] (3R, 4S) - 4 - ( {2 - [ (5 - クロロ - 2 - チエニル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ ) - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

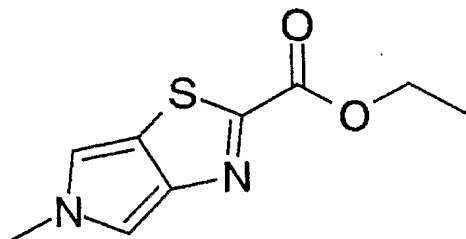


参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 356 で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.55–1.75 (1H, br), 1.90–2.10 (1H, br), 2.68–2.80 (0.7H, m), 2.90–3.03 (0.3H, br), 3.07–3.22 (0.3H, br), 3.25–3.35 (0.7H, br), 3.45 (3H, s), 3.83–4.22 (5H, m), 4.55–4.70 (1H, br), 4.80–4.90 (0.2H, br), 5.07–5.14 (0.2H, br), 5.44–5.55 (0.6H, br), 6.58–6.64 (1H, br), 6.73 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 8.05–8.27 (1H, br), 9.65–9.88 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 413] 5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾロ-2-カルボン酸 エチル エステル



1) 3-ブロモ-2-ブタノン (26.36 g) のエタノール (250 ml) 溶液に 2-チオキソ酢酸 エチル エステル (26.75 g) を加え、14 時間還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、残さに酢酸 エチル エステル、飽和食塩水を加え二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=6:1) で精製し、4, 5-ジメチルチアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル (19.53 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) .

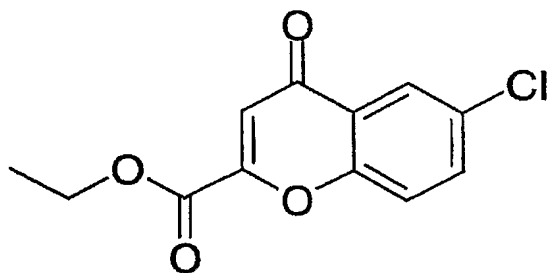
2) 上記の生成物 (19.53 g) の 1, 2-ジクロロエタン (500 ml) 溶液に N-ブromoコハク酸イミド (62.42 g)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (227 mg) を加え、42 時間還流した。反応液を冷却後、水、塩化メチレンを加え二層とし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、粗生成物 (40.54 g) を暗褐色オイルとして得た。得られた粗生成物 (8.41 g) のアセトニトリル溶液 (400 ml) に、0℃でトリエチルアミン (8.0 ml)、2 モルメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (11.0 ml) を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に塩化メチレン、飽和食塩水を加え二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢

酸 エチル エステル=3:1)で精製し、標題化合物(270mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.48 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 211 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例414] 6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸  
エチル エステル



アルゴン置換下、エタノール(10ml)に油性約60%水素化ナトリウム(1.68g)を加え、室温で10分間攪拌した。シュウ酸 ジエチル エステル(3.36ml)を加えた後、5'-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン(2.82g)のエタノール溶液(20ml)を滴下し、エタノール(40ml)を追加して、1時間半還流、14時間50℃で攪拌した。混合液に、濃硫酸(1.5ml)、エタノール(10ml)を加え、4時間還流した。冷却後、減圧濃縮により、溶媒を半分に減らし、濃縮液にトルエン、1規定水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加えた。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=7:1)で精製後、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標題化合物(1.20g)を得た。

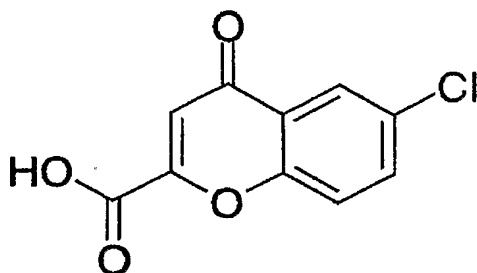
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.4



7 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 293 ( $M+MeCN+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 415] 6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

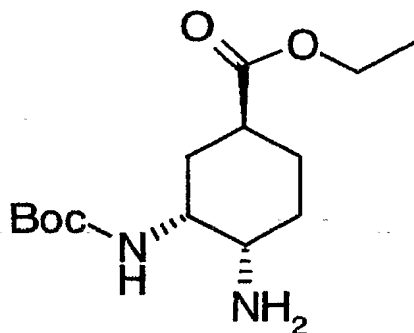


参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 414 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.12 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 225 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

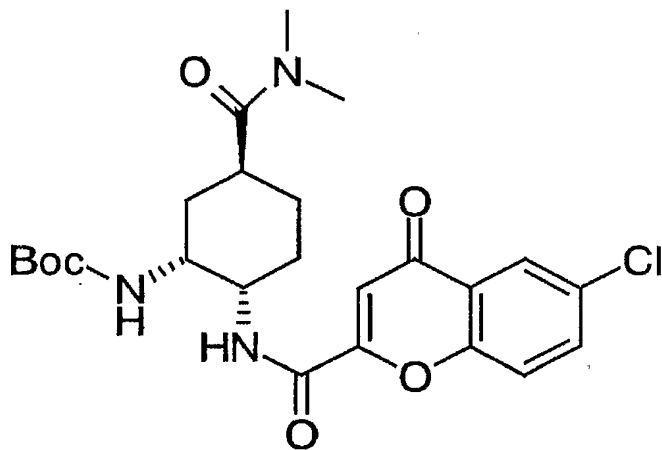
[参考例 416] (1S, 3R, 4S)-4-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 90 に記載された方法と同様にして、参考例 249 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.80 (4H, m), 1.25 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.85–2.00 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 3.84 (1H, br s), 4.12 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.75 (1H, br s).

[参考例 417] (1R, 2S, 5S)–2–{[(6–クロロ–4–オキソ–4H–クロメン–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



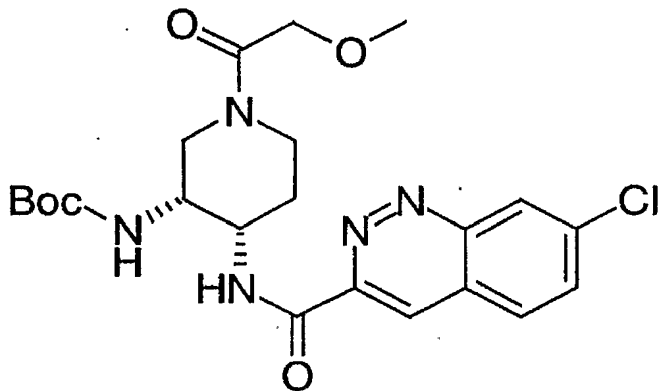
参考例 415 で得た化合物 (213mg) の塩化チオニル (2.0ml) 溶液に、N, N–ジメチルホルムアミド (0.02ml) を加え、15 分間還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (4.0ml) 溶液とし、トリエチルアミン (500  $\mu\text{l}$ )、参考例 144 で得た化合物 (294mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル、10%クエン酸水溶液を加え二層とした。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=30:1) で精製し、標題化

合物 (230 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33–1.77 (3H, m), 1.50 (9H, s), 1.81–2.34 (3H, m), 2.63–2.80 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.90–4.04 (1H, br), 4.18–4.31 (1H, br), 4.93–5.12 (1H, br), 7.13 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.77–8.92 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 492 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 418] (3R, 4S)–4–{ [(7-クロロシンノリン–3-イル)カルボニル]アミノ}–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン–3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



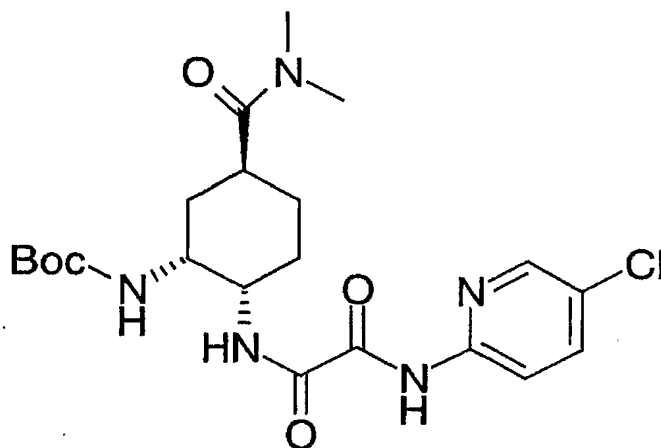
参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 297 に記載のエステルを加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (9H, s), 1.65–1.90 (1H, m), 1.90–2.15 (1H, m), 2.80–3.00 (0.6H, m), 3.00–3.15 (0.4H, m), 3.20–3.50 (1H, m),

3.46 (3H, s), 3.80–4.70 (6H, m), 4.87 (0.4H, br s), 5.30 (0.6H, br s), 7.78 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.61 (1H, s), 8.62–8.90 (1H, br), 8.73 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 478 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例419] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

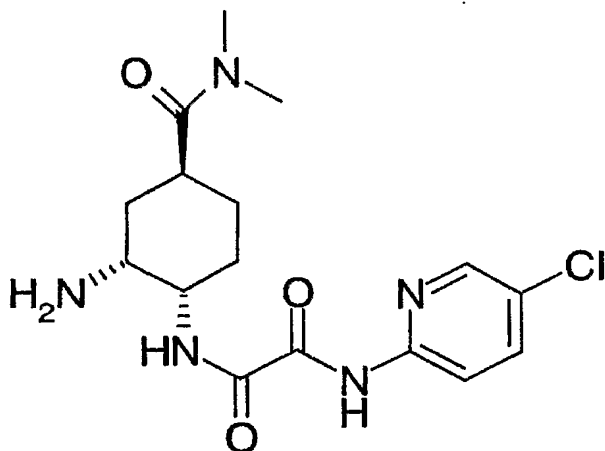


参考例68に記載された方法と同様にして、参考例144で得た化合物と参考例266で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35–1.65 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.65–1.89 (2H, m), 1.90–2.10 (3H, m), 2.56–2.74 (1H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.94–4.01 (1H, m), 4.18–4.27 (1H, m), 4.70–4.90 (0.7H, br), 5.80–6.20 (0.3H, br), 7.68 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 7.83 (1H, br s), 8.14 (1H, br d,  $J=7.8$  Hz), 8.30 (1H, s), 9.72 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 468 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例420] N<sup>1</sup>-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩



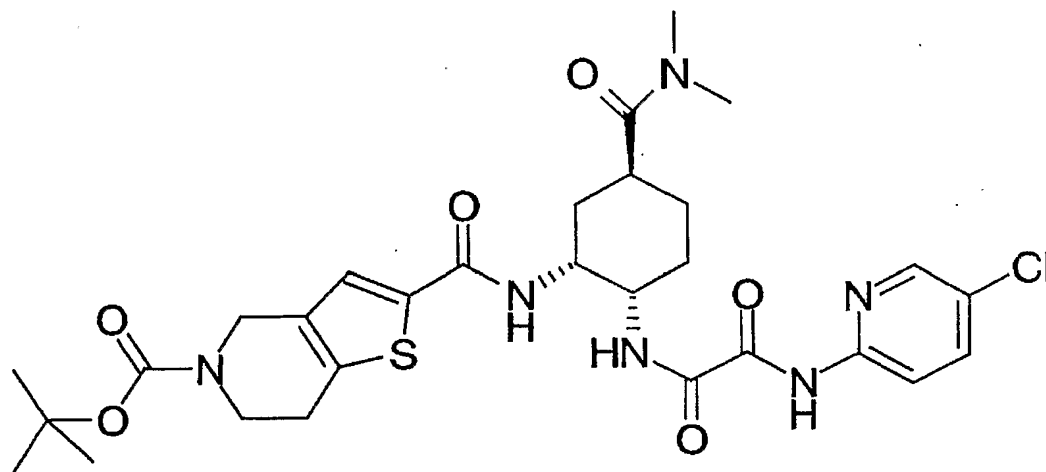
参考例69に記載された方法と同様にして、参考例419で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.38-1.51 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.23-3.33 (1H, m), 3.74 (1H, br s), 3.84-3.92 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 2.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.34 (3H, br s), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.96 (1H, d, J = 6.6 Hz), 10.34 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 368 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例421] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-

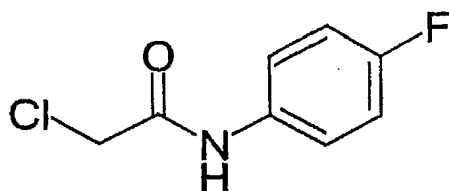
ブチル エステル



参考例 420 で得た化合物と 5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (WO 94/21599) を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 1.73-1.95 (3H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.82 (3H, br s), 2.94 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.96-4.08 (1H, m), 4.44 (2H, br s), 4.66 (1H, br s), 6.74 (1H, br s), 7.20-7.32 (1H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.13-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.75 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 633 ( $M+H$ ) $^+$ .

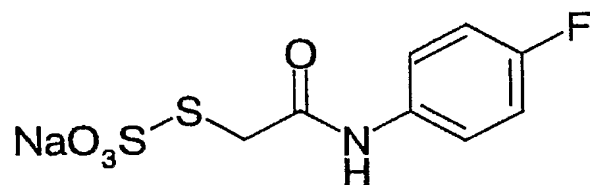
[参考例 422] 2-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド



参考例 3 5 0 に記載された方法と同様にして、p-フルオロアニリンより、題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.19 (2H, s), 7.05 (2H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, dd,  $J=9.1, 4.7\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, br s).

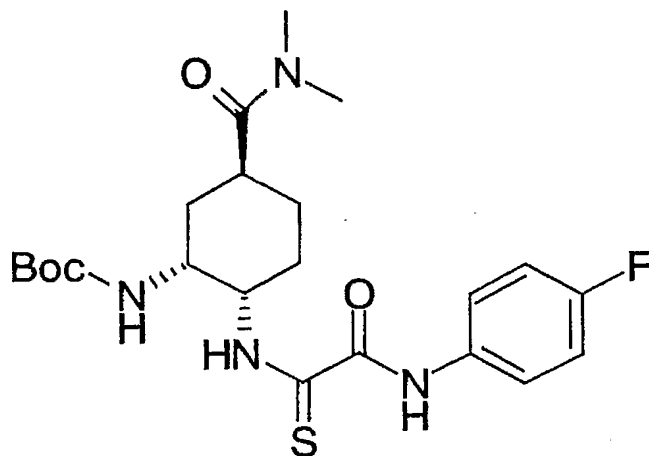
[参考例 4 2 3] S-[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエチル] チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 1 に記載された方法と同様にして、参考例 4 2 2 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.72 (2H, s), 7.14 (2H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, dd,  $J=9.0, 5.1\text{ Hz}$ ), 10.21 (1H, s).

[参考例 4 2 4] (1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



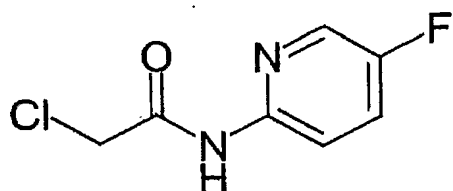
参考例 144 で得た化合物 (1.1 g) と参考例 423 で得た化合物 (1.24 g) とを N-メチルモルホリン (20 ml) に溶解し、室温から 15 分かけて 140℃ まで浴温を上げ、同温度で 15 分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に氷水を加えて不溶物を濾取した。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=200：1→197：3) で精製して標題化合物 (1.43 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.70–2.10 (5H, m), 2.10–2.30 (1H, m), 2.60–2.80 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.30–4.50 (2H, m), 4.65–4.85 (1H, m), 7.06 (2H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.50–7.70 (2H, m), 9.75–9.95 (1H, m), 10.13 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 467 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 425] 2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミド 塩酸塩



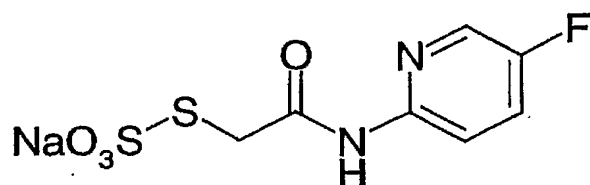


参考例 3 5 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.35 (2H, s), 7.74–7.82 (1H, m), 8.10 (1H, dd,  $J=9.0, 4.2\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

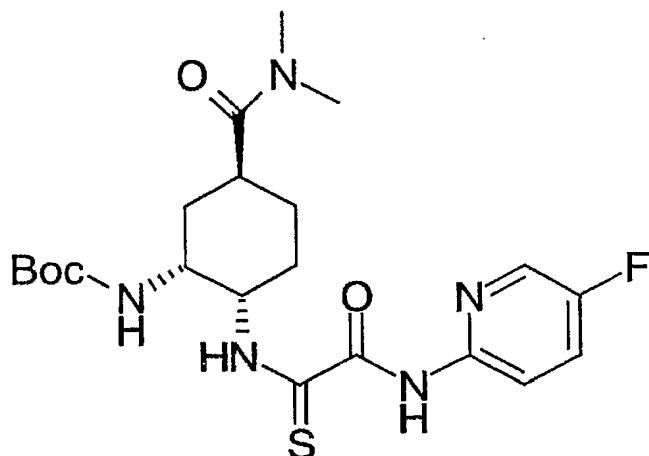
[参考例 4 2 6] S- {2- [ (5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 2 5 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.75 (2H, s), 7.67–7.77 (1H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=9.2, 4.2\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 10.48 (1H, s).

[参考例 4 2 7] (1R, 2S, 5S) -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- ( {2- [ (5-フルオロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



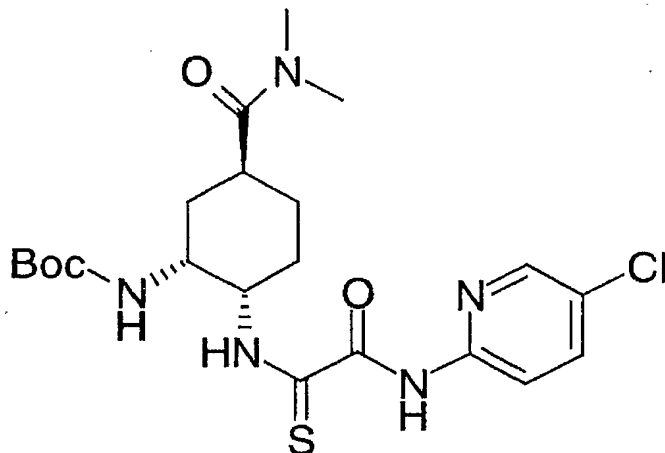
参考例 144 で得た化合物 (1.20 g) のピリジン (70 ml) 溶液を 120 °C に加熱し、参考例 426 で得た化合物 (2.42 g) を加え、30 分間攪拌後、室温まで放冷し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に塩化メチレン (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、及び水 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：テトラヒドロフラン = 1 : 1) を用いて精製した。得られた固体をイソプロピルエーテル (40 ml) で 1 時間スラリー後、濾取、乾燥し、標題化合物 (920 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 1.70–2.10 (5H, m), 2.27 (1H, br s), 2.70 (1H, br s), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.34–4.44 (2H, m), 4.77 (1H, br s), 7.44–7.51 (1H, m), 8.18–8.27 (2H, m), 9.90 (1H, br s), 10.57 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 428] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソエタンチオイル} アミノ)–5–[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エス

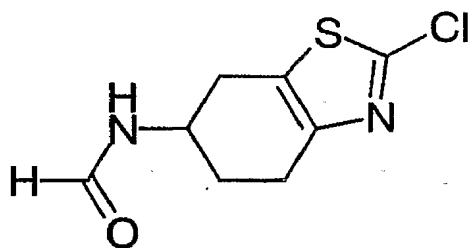
テル



参考例 4 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 3 5 3 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 43 (9H, s), 1. 65–2. 35 (6H, m), 2. 70 (1H, br s), 2. 95 (3H, s), 3. 09 (3H, s), 4. 30–4. 60 (2H, m), 4. 87 (1/2H, br s), 6. 92 (1/2H, br s), 7. 69 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 7. 95–8. 20 (1H, br), 8. 29 (1H, s), 9. 67 (1/2H, br s), 9. 93 (1/2H, br s), 10. 54 (1H, br s).

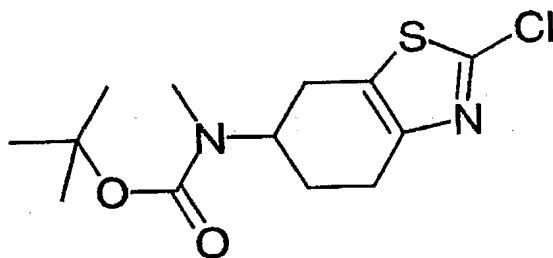
[参考例 4 2 9] 2-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イルホルムアミド



2-クロロ-5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾ

ール (Helv. Chim. Acta., 1994年, 77巻, 1256頁) (4.53 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (18.58 g)、水素化シアノホウ素ナトリウム (10.68 g) を加え加熱還流した。19時間後塩酸を加え過剰の試薬を分解してから反応液を減圧下濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) に付し、溶媒を留去して淡黄色油状物 (2.42 g) を得た。この油状物を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、ギ酸 (530  $\mu$ l)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.68 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.60 g)、N-メチルモルホリン (3.88 g) を加え、室温で攪拌した。20時間後反応液に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) に付し、標題化合物 (2.21 g) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.93-2.11 (2H, m), 2.63-2.69 (1H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J=16.2, 4.4 Hz), 4.46-4.48 (1H, m), 5.76 (1H, br s), 8.17 (1H, s).

[参考例430] N-(2-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

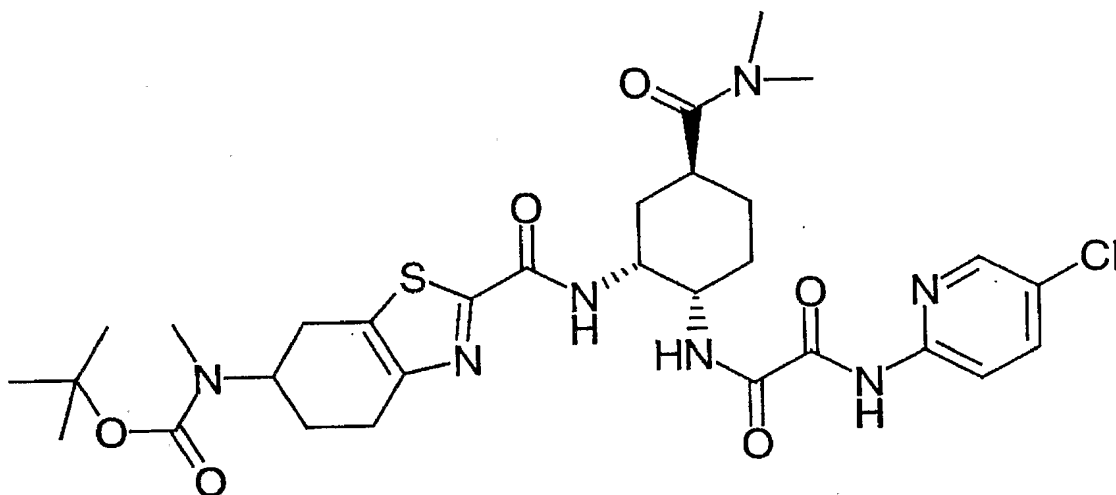


参考例 4 2 9 で得た化合物 (2. 1 1 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l)

溶液に、1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (1 4. 6 m l) を加え加熱還流した。1 5 時間後 1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (6. 0 m l) を追加し加熱還流した。4 時間後エタノール (1 0 m l)、1 規定塩酸 (1 5 m l) を加え加熱還流した。3 時間後減圧下反応液を濃縮し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え分液後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン (5 0 m l) に溶解し、トリエチルアミン (1. 2 8 g)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (2. 2 1 g) を加え室温で攪拌した。3 0 分間後、塩化メチレンおよび 1 規定塩酸を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 2 : 1) に付し、標題化合物 (2. 2 6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 7 (9 H, s), 1. 9 6 – 1. 9 8 (2 H, m), 2. 8 0 – 2. 9 6 (7 H, m), 4. 4 0 – 4. 5 0 (1 H, m).  
 $\text{MS (FAB) } m/z$ : 3 0 3 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

[参考例 4 3 1] N-(2-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソアセチル} アミノ)-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} アミノ) カルボニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 430 で得た化合物 (1.0 g) のジエチルエーテル (10 ml) - テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後 1.6 規定 *tert*-ブチルリチウムペンタン溶液 (3.1 ml) を加え 20 分間攪拌後、炭酸ガスを 20 分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで 6-[(*tert*-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。

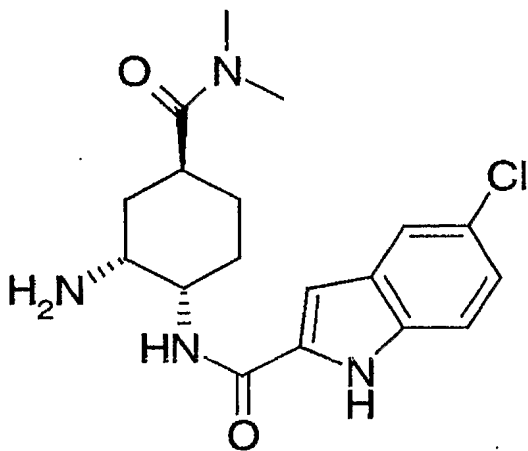
参考例 420 で得た化合物 (490.5 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に上記反応で得られたカルボン酸 リチウム塩 (350.2 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (287.6 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (202.7 mg)、及び *N*-メチルモルホリン (0.319 ml) を加え室温にて 4 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 40 : 1  $\rightarrow$  20 : 1) で精製し、標題化合物 (323.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48, 1.49 (total 9H, eac

h s), 1.60–1.92 (4H, m), 1.95–2.20 (6H, m), 2.78–3.10 (3H, m), 2.83 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06, 3.07 (total 3H, each s), 4.05–4.15 (1H, m), 4.20–4.60 (1H, m), 4.63–4.73 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.68 (1H, dt,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 7.95–8.10 (1H, m), 8.13–8.22 (1H, m), 8.30–8.35 (1H, m), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 662 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例432] N-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

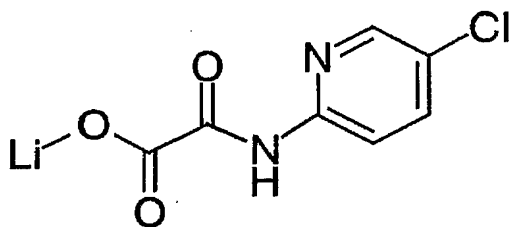


参考例69に記載された方法と同様にして、参考例310で得た化合物を脱保護し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.43–1.56 (0.5H, m), 1.72–1.97 (4.5H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.11–3.26 (1H, m), 3.75–3.84 (1H, m), 4.07–4.14 (1H, m), 4.22–4.41 (1H, m), 7.19 (1

H, dd,  $J = 2.0, 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.07 (3H, br), 8.47 (1H, m), 11.85 (1H, br).

[参考例433] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩



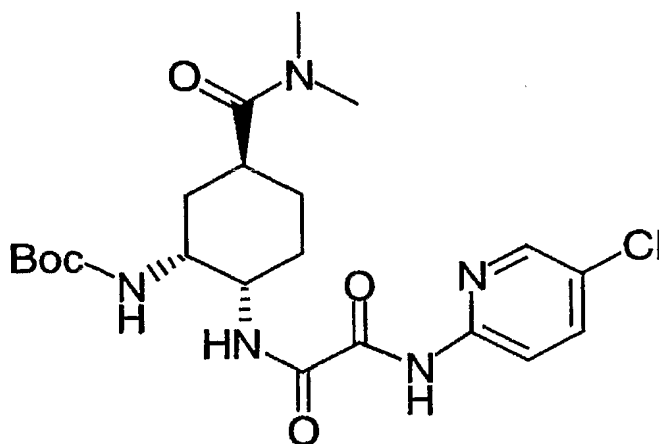
2-アミノ-5-クロロピリジン (100 g) 及び炭酸水素ナトリウム (78.4 g) のテトラヒドロフラン (2000 ml) 懸濁液に、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (78.7 ml) を  $0^{\circ}\text{C}$  にて滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を攪拌下にジエチルエーテル (2000 ml)、塩化アンモニウム (62.4 g) 及び水 (1000 ml) の混合物に加えた後、分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、乾燥し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル (162 g) を得た。このエステル (160 g) のテトラヒドロフラン (1800 ml) 溶液に水 (450 ml) 及び水酸化リチウム (18.2 g) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にヘキサン (3000 ml) を加えて3時間攪拌した。固体を濾取、乾燥し、得られた固体 (190 g) にアセトニトリル (1000 ml) を加え、1時間攪拌し、生じた固体を濾取し、ジエチルエーテル (500 ml) で洗浄後、乾燥し、標題化合物 (158 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.92 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.7 \text{ Hz}$ ),



8. 13 (1H, dd,  $J=9.1, 0.5$  Hz), 8. 36 (1H, dd,  $J=2.7, 0.5$  Hz), 10. 19 (1H, s).

[参考例434] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



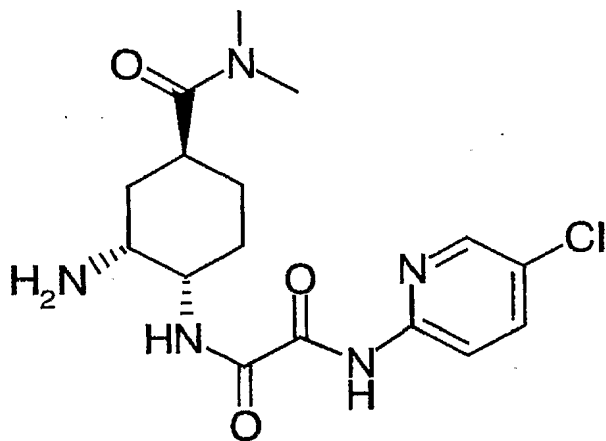
参考例91と同様の方法で、参考例144で得た化合物と参考例433で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 25-1. 55 (1H, m), 1. 45 (9H, s), 1. 60-2. 15 (5H, m), 2. 56-2. 74 (1H, br), 2. 95 (3H, s), 3. 06 (3H, s), 3. 90-4. 01 (1H, m), 4. 18-4. 27 (1H, m), 4. 70-4. 85 (0. 7H, br), 5. 70-6. 00 (0. 3H, br), 7. 70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7. 75-8. 00 (1H, br), 8. 16 (1H, br d,  $J=8.8$  Hz), 8. 30 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 9. 73 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例435]  $\text{N}^1$  - { (1S, 2R, 4S) - 2 - アミノ - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -  $\text{N}^2$  - (5-クロロピリジン-2-

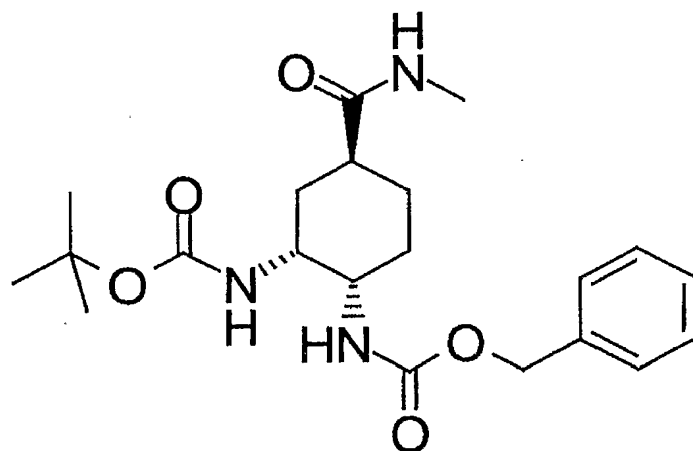
イル) エタンジアミド 塩酸塩



参考例 69 と同様の方法で、参考例 434 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–1.51 (1H, m), 1.65–1.85 (3H, m), 1.92–2.09 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.20–3.32 (1H, m), 3.55–4.40 (2H, br), 8.02 (1H, dd,  $J=9.1, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 8.15–8.40 (3H, br), 8.45 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 10.33 (1H, s).

[参考例 436] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–[(メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

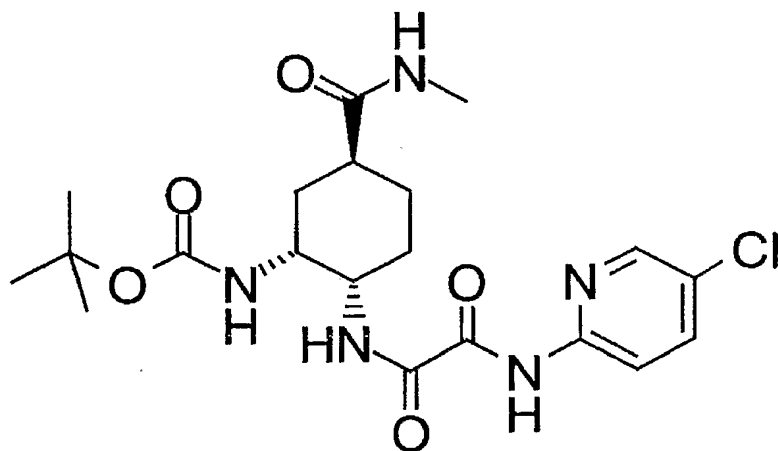


参考例 1 4 3 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 2 で得た化合物およびメチルアミン塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 3 9 (9H, s), 1. 4 0–1. 6 1 (4H, m), 1. 6 3–1. 7 3 (1H, m), 1. 7 5–1. 8 5 (1H, m), 2. 2 3–2. 4 8 (1H, m), 2. 5 3 (3H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3. 4 8 (1H, br. s), 3. 8 0–3. 9 1 (1H, m), 5. 0 1 (1H, 1/2 AB q,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 5. 0 3 (1H, 1/2 AB q,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 6. 2 8–6. 4 0 (1H, m), 6. 8 2–6. 9 8 (1H, m), 7. 2 5–7. 4 0 (5H, m), 7. 5 0–7. 6 0 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 406 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 4 3 7] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–5–[(メチルアミノ) ガルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

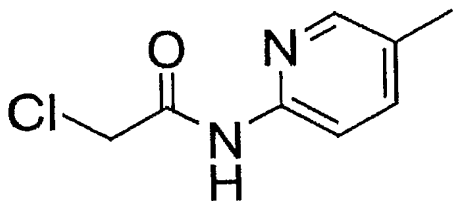


参考例 1 4 4 に記載された方法と同様にして、参考例 4 3 6 で得た化合物を脱保護後、得られたアミンを参考例 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 4 3 3 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 3 5–1. 7 5 (3 H, m), 1. 3 9 (9 H, s), 1. 7 5–1. 8 6 (2 H, m), 1. 8 7–1. 9 5 (1 H, m), 2. 3 0–2. 4 0 (1 H, m), 2. 5 5 (3 H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3. 7 9–3. 9 0 (2 H, m), 6. 7 3–6. 9 0 (1 H, m), 7. 5 8–7. 7 0 (1 H, m), 8. 0 0–8. 1 3 (2 H, m), 8. 4 6 (1 H, dd,  $J=2.2, 1.0\text{ Hz}$ ), 8. 6 7 (1 H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 10. 2 6 (1 H, s).

MS (ESI: negative)  $m/z$ : 452 [ $(\text{M}-\text{H})^-$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 454 [ $(\text{M}-\text{H})^-$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

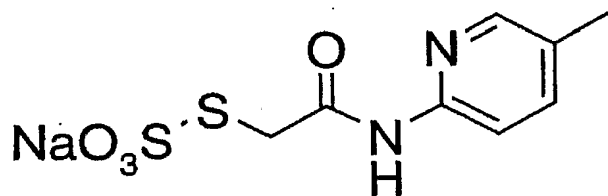
[参考例 4 3 8] 2-クロロ-N-(5-メチルピリジン-2-イル) アセトアミド 塩酸塩



参考例 4 2 5 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-ピコリンより、  
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.30 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.83 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 11.40 (1H, s).

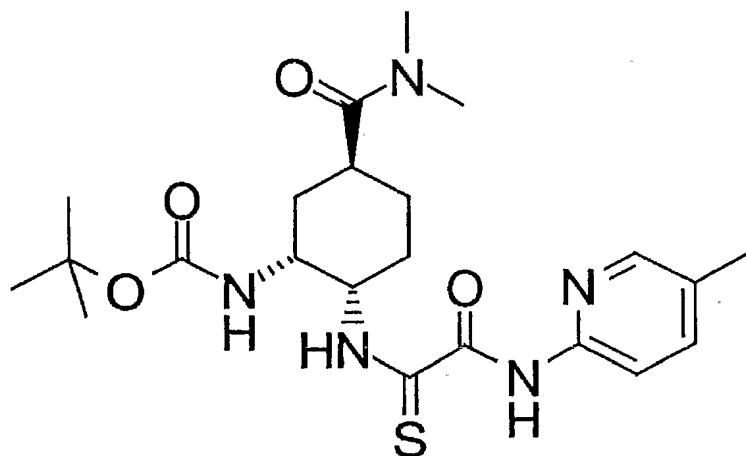
[参考例 4 3 9] S- {2- [ (5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 3 8 で得た化合物より、  
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.59 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, s), 10.26 (1H, s).

[参考例 4 4 0] (1R, 2S, 5S) -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- ( {2- [ (5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

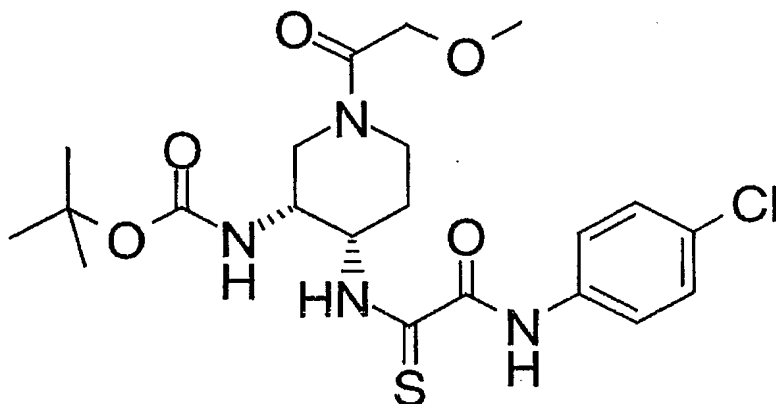


参考例 4 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 4 3 9 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 6 (9H, s), 1. 6 0–2. 1 0 (5H, m), 2. 1 5–2. 3 5 (1H, m), 2. 3 1 (3H, s), 2. 6 0–2. 8 0 (1H, m), 2. 9 5 (3H, s), 3. 0 7 (3H, s), 4. 3 0–4. 4 5 (2H, m), 4. 6 5–4. 8 5 (1H, m), 7. 5 4 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 8. 0 6 (1H, br. d), 8. 1 8 (1H, s), 9. 7 0–9. 9 0 (1H, m), 10. 4 8 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 464 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 4 4 1] (3R, 4S)–4–{[2–(4–クロロアニリノ)–2–オキシエタンチオイル] アミノ}–1–(2–メトキシアセチル) ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

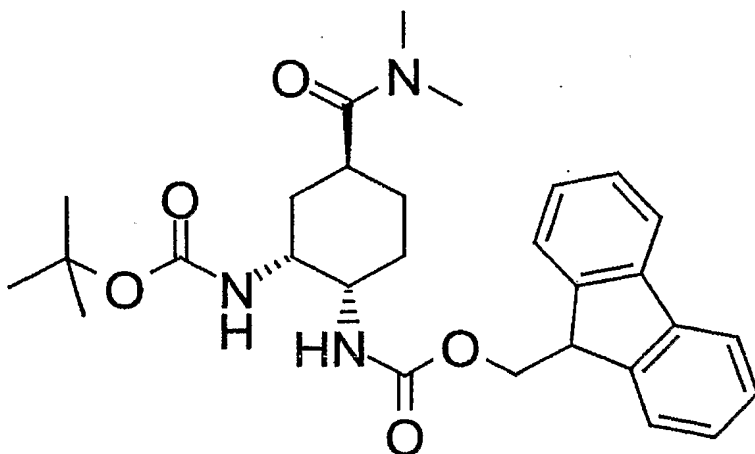


参考例 220 で得た化合物を参考例 214 に記載された方法と同様にして、接触還元により脱保護し、得られたアミンを参考例 427 に記載された方法と同様にして、参考例 351 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.59–1.84 (1H, m), 2.10–2.33 (1H, m), 2.68–2.81 (0.7H, m), 2.94–2.04 (0.3H, m), 3.15–3.40 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.91–4.32 (4H, m), 4.45–4.58 (1H, m), 4.60–4.77 (1H, m), 5.15–5.30 (0.3H, br), 5.84–5.94 (0.7H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.12 (1H, s), 10.19–10.33 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 485 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{35}$ ], 487 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

[参考例 442] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチル エステル



参考例 144 で得た化合物 (856 mg) をアセトン (10 ml) に溶かし、ペンタフルオロフェニルカルバミン酸 9-フルオレニルメチル エステル (1.34 g)、炭酸水素ナトリウム (302 mg) を加え室温で 2.5 時間攪拌した。さらにペンタフルオロフェニルカルバミン酸 9-フルオレニルメチル エステル (609 mg)、炭酸水素ナトリウム (151 mg) を追加し、30 分加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (SI-40B、塩化メチレン：メタノール=93:7) で精製し、標題化合物 (1.47 g) を得た。

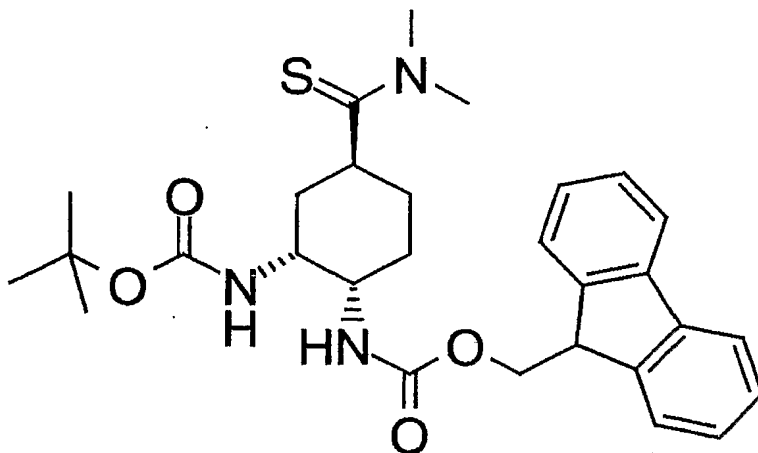
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.30–2.05 (6H, m), 2.63 (1H, br. s), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.69 (1H, br. s), 4.15 (1H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.37 (2H, br. s), 4.73 (1H, br. s), 5.41 (1H, br. s), 7.29 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 508 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 443] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]シクロヘキシルカル



バミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチル エステル

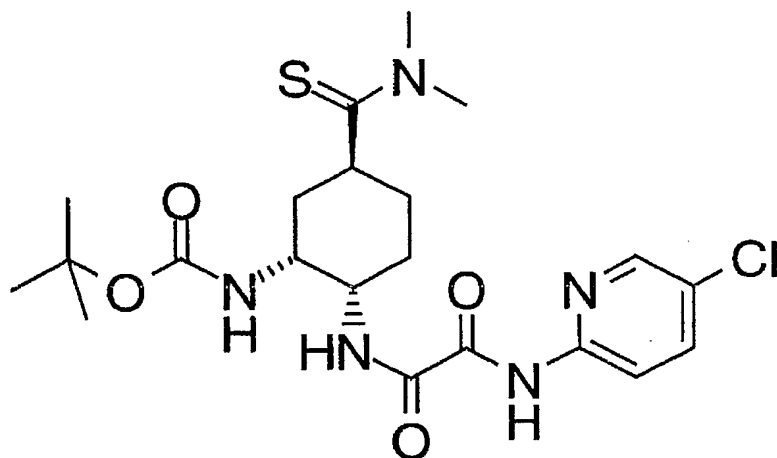


参考例 4 4 2 で得た化合物 (1. 2 6 g) をトルエン (5 0 m l) に溶かし、ローソン試薬 (1. 0 0 g) を加え、6 0 (C で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をエタノール (5 0 m l) に溶かし、ジ-tert-ブチル ジカルボネート (5 4 1 m g)、炭酸水素ナトリウム (2 0 8 m g) を加えた。室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 → 塩化メチレン：メタノール = 9 : 1) で精製した。白色固体として標題化合物 (6 0 9 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 4 3 (9H, s), 1. 4 3–2. 1 0 (6H, m), 2. 9 2 (1H, br. s), 3. 3 1 (3H, s), 3. 4 7 (3H, s), 3. 7 4 (1H, br. s), 4. 0 9–4. 1 9 (2H, m), 4. 3 8 (2H, br. s), 4. 7 5 (1H, br), 5. 2 9 (1H, br. s), 7. 2 9 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7. 3 8 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7. 5 5 (2H, br. s), 7. 7 5 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

[参考例 4 4 4] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]–2-オキソアセチル} アミノ)–5–[(ジメチルアミノ) カルボチオイル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステ

ル

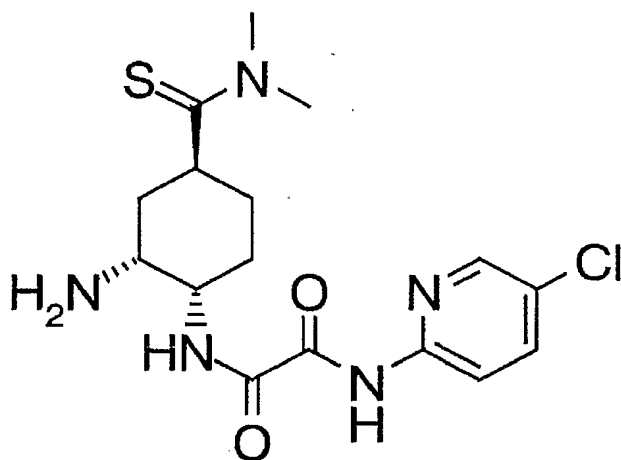


参考例 4 4 3 で得た化合物 (1. 1 1 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 0 m l) に溶かし、ピペラジン (3. 0 m l) を加えて室温で 1 5 分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル、水を加えて分液した。水層から酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。この残渣を参考例 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 4 3 3 で得た化合物と縮合し、標題化合物 (6 2 9 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 5 (9H, s), 1. 4 8–2. 2 3 (6 H, m), 2. 9 8 (1H, br. s), 3. 3 6 (3H, s), 3. 4 9 (3 H, s), 3. 9 8–4. 0 4 (1H, m), 4. 2 2–4. 2 5 (1H, m), 4. 7 5 (1H, br. s), 7. 7 0 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 7 \text{ Hz}$ ), 7. 8 5 (1H, br. s), 8. 1 6 (1H, d,  $J=8. 8 \text{ Hz}$ ), 8. 3 0 (1H, d,  $J=2. 7 \text{ Hz}$ ), 9. 7 3 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 4 8 4 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 4 8 6 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

[参考例 4 4 5]  $\text{N}^1$ -{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボチオイル]シクロヘキシル}- $\text{N}^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 二塩酸塩

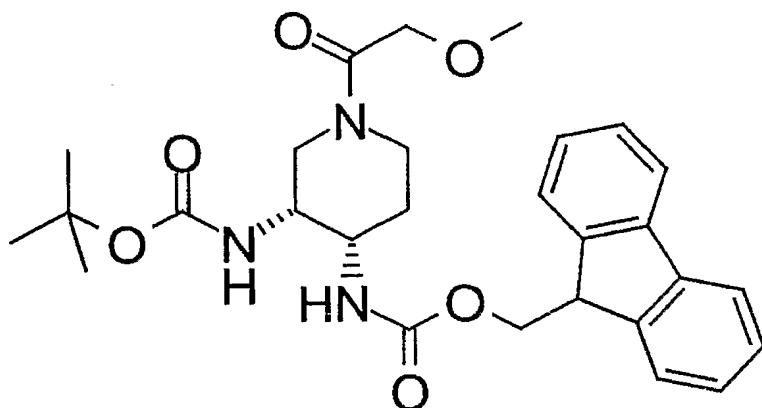


参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 444 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.66–2.11 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, br. s), 3.75 (1H, br. s), 3.88 (1H, br. s), 8.03–8.09 (2H, m), 8.21 (3H, br. s), 8.48 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 384 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 386 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

[参考例 446] (3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン–4-イルカルバミン酸 9  
H-フルオレン–9-イルメチル エステル

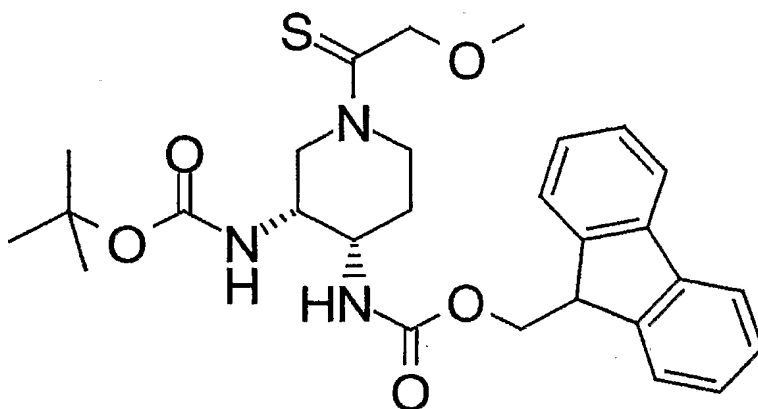


参考例 220 で得た化合物を参考例 214 に記載された方法と同様にして、接触還元により脱保護し、得られたアミンを参考例 442 に記載された方法と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.55–1.80 (1H, m), 1.92–2.20 (1H, m), 2.70–3.35 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.77–4.90 (10H, m), 5.29–5.45 (0.6H, br), 5.75–5.90 (0.4H, br), 7.26–7.34 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.55–7.65 (2H, m), 7.76 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 510 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 447] (3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(2-メトキシエタンチオイル)ピペリジン–4-イルカルバミン酸 9H-フルオレン–9-イルメチル エステル

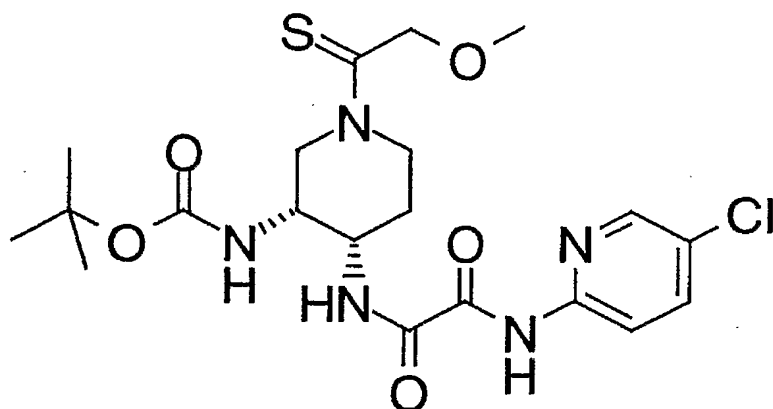


参考例 4 4 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 4 6 で得た化合物から  
 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 48 (9H, s), 1. 50–1. 80 (1  
 H, m), 2. 07–2. 23 (1H, m), 3. 04–3. 18 (0. 5H,  
 m), 3. 25–3. 37 (0. 5H, m), 3. 44 (1. 5H, s), 3.  
 47 (1. 5H, s), 3. 88–4. 75 (9H, m), 5. 00–5. 70  
 (2H, br), 5. 98–6. 23 (1H, br), 7. 26–7. 29 (2  
 H, m), 7. 39 (2H, t,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ), 7. 55–7. 68 (2H,  
 m), 7. 77 (2H, d,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  : 526 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 4 4 8] (3R, 4S)–4–( {2–[ (5–クロロピリジン–2–  
 イル) アミノ] –2–オキソアセチル} アミノ) –1–(2–メトキシエタンチ  
 オイル) ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

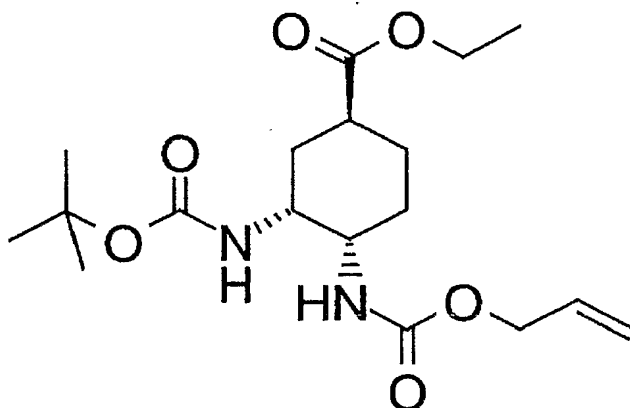


参考例 4 4 4 に記載された方法と同様にして、参考例 4 4 7 で得た化合物をジエチルアミンで処理して脱保護後、参考例 4 3 3 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 47 (9H, s), 1. 73–1. 88 (1H, m), 2. 07–2. 22 (1H, m), 3. 05–3. 15 (1H, m), 3. 27–3. 42 (1H, m), 3. 45 (1H, s), 3. 48 (2H, s), 4. 10–4. 54 (5H, m), 5. 12–5. 21 (0. 3H, br), 5. 48–5. 56 (0. 7H, br), 5. 61–5. 74 (1H, br), 7. 70 (1H, dd,  $J=8. 5, 2. 0\text{ Hz}$ ), 8. 21 (1H, d,  $J=8. 5\text{ Hz}$ ), 8. 31 (1H, d,  $J=2. 0\text{ Hz}$ ), 8. 42–8. 60 (1H, br), 9. 72 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 486 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{35}$ ], 488 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

[参考例 4 4 9] (1S, 3R, 4S)–4–{ [(アリルオキシ) カルボニル] アミノ} –3– [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサン  
カルボン酸 エチル エステル



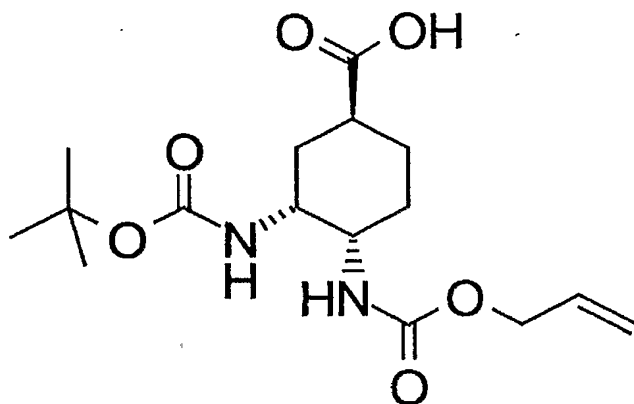
参考例 141 で得た化合物 (10.0 g) のテトラヒドロフラン (40 ml)、エタノール (40 ml) 混合溶液に 10% パラジウム炭素触媒 (10.2 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 63 時間攪拌した。触媒をセライトでろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた無色油状物をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶かし、ピリジン (2.3 ml) を室温で加えた後に、0℃でクロロギ酸アリル (2.70 ml) を滴下し、20 分間攪拌した。反応液に氷、酢酸エチルを加え 5 分間攪拌後、10% クエン酸水溶液を加え酸性とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し残渣を得た。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=40：1) で精製し、標題化合物 (6.03 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.31–1.40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.51–1.65 (1H, m), 1.72–1.86 (1H, m), 1.89–2.10 (3H, m), 2.25–2.50 (1H, br), 3.63–3.72 (1H, m), 4.03–4.15 (1H, br), 4.13 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.49–4.59 (2H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 5.20 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 5.22–5.32 (1H, br), 5.29 (1H, d

d,  $J=17.1, 1.7\text{ Hz}$ ),  $5.85-5.97$  (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 371 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例450] (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(アリルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸



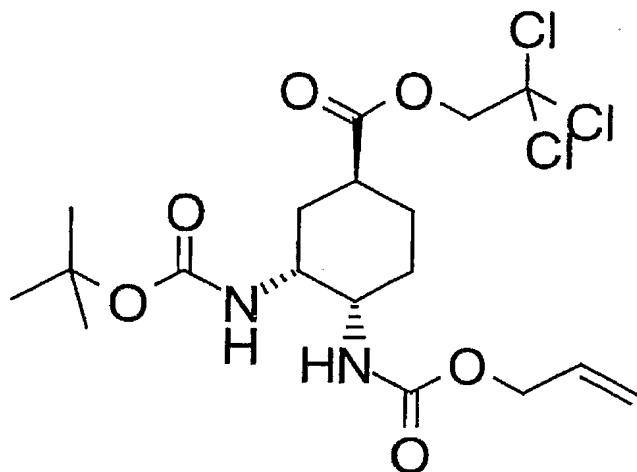
参考例142に記載された方法と同様にして、参考例449で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35-2.15 (6H, br), 1.45 (9H, s), 2.35-2.65 (1H, br), 3.65-3.75 (1H, m), 4.00-4.15 (1H, br), 4.48-4.63 (2H, m), 4.63-4.80 (1H, br), 5.03-5.33 (1H, br), 5.21 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 5.29 (1H, dd,  $J=17.1, 1.5\text{ Hz}$ ),  $5.86-5.97$  (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 343 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例451] (1S, 3R, 4S) - 4 - { [(アリルオキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル エステル





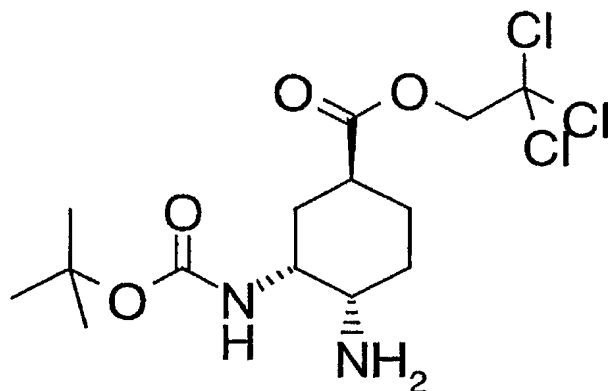
参考例 450 で得た化合物 (5.93 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.99 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.81 g)、2,2,2-トリクロロエタノール (4.15 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (4.15 g) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル、水を加えた。酢酸エチルで水層から抽出し、合わせた有機層を 10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=40:1) で精製し、標題化合物 (8.88 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.55–1.73 (1H, m), 1.77–2.22 (4H, m), 2.50–2.65 (1H, br), 3.66–3.75 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.50–4.60 (2H, m), 4.60–4.80 (1H, br), 4.71 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 4.77 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 5.18–5.34 (1H, br), 5.20 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 5.30 (1H, dd,  $J=17.4$ , 1.

0 Hz), 5.86–5.97 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 473 [(M+H)<sup>+</sup>, 3×C1<sup>35</sup>], 475 [(M+H)<sup>+</sup>, 2×C1<sup>35</sup>, C1<sup>37</sup>], 477 [(M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>, 2×C1<sup>37</sup>].

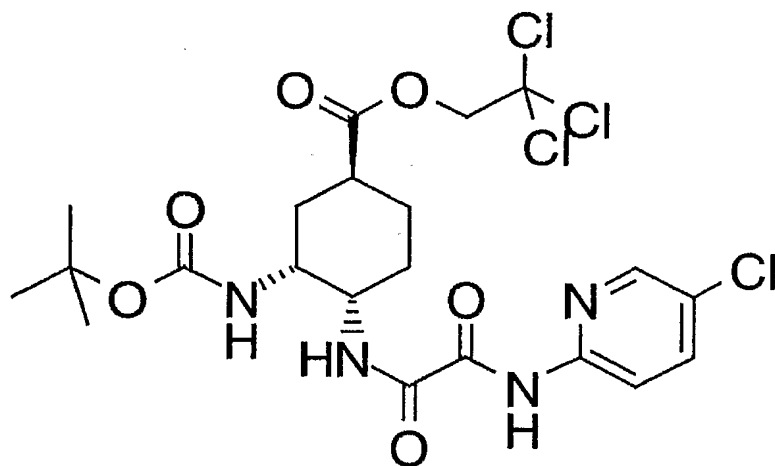
[参考例452] (1S, 3R, 4S)–4–アミノ–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2–トリクロロエチル エステル



参考例451で得た化合物 (8.83 g) のテトラヒドロフラン (35 ml) 溶液にジエチルアミン (20 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (719 mg) を加え、アルゴン下室温で2.5時間攪拌した。反応液に、10%クエン酸水溶液 (250 ml) を加え酸性とし、ジエチルエーテルを加えた。水層をジエチルエーテルで洗浄後、炭酸ナトリウムを加え塩基性にして、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物 (4.35 g) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20–1.50 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.58–1.69 (1H, m), 1.70–1.81 (2H, m), 1.98–2.07 (1H, m), 2.22–2.31 (1H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 2.97–3.04 (1H, m), 3.79–3.93 (1H, br), 4.70 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.75–4.85 (1H, br), 4.78 (1H, d, J=12.0 Hz).

MS (ESI)  $m/z$  : 389 [ (M+H)<sup>+</sup>, 3×C1<sup>35</sup> ], 391 [ (M+H)<sup>+</sup>, 2×C1<sup>35</sup>, C1<sup>37</sup> ], 393 [ (M+H)<sup>+</sup>, C1<sup>35</sup>, 2×C1<sup>37</sup> ].

[参考例453] (1S, 3R, 4S) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ ] - 2-オキソアセチル } アミノ ) シクロヘキサンカルボン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル エステル



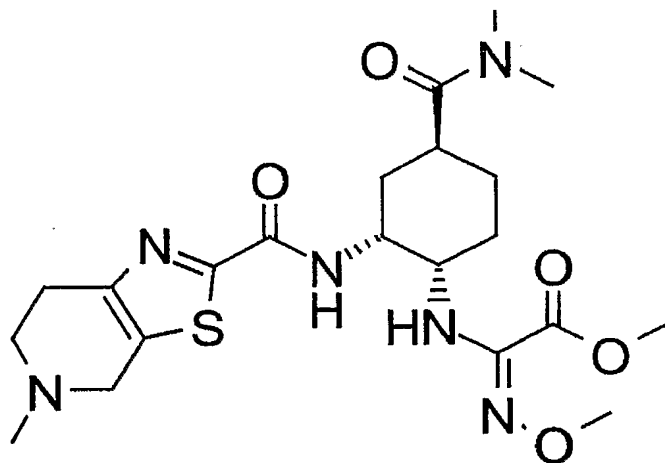
参考例91に記載された方法と同様にして、参考例452で得た化合物と参考例433で得た化合物を縮合し標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (9H, s), 1.50-1.63 (1H, m), 1.65-1.79 (2H, m), 1.87-2.08 (2H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.50-2.70 (1H, br), 3.94-4.02 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, br), 4.73 (1H, d, J=12.0Hz), 4.78 (1H, d, J=12.0Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.90-8.07 (1H, br), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4Hz), 9.72 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 571 [ (M+H)<sup>+</sup>, 3×C1<sup>35</sup> ], 573 [ (M+H)

)<sup>+</sup>, 2×C 1<sup>35</sup>, C 1<sup>37</sup>], 575 [(M+H)<sup>+</sup>, C 1<sup>35</sup>, 2×C 1<sup>37</sup>].

[参考例 454] 2-[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]-2-(メトキシイミノ)酢酸 メチル エステル

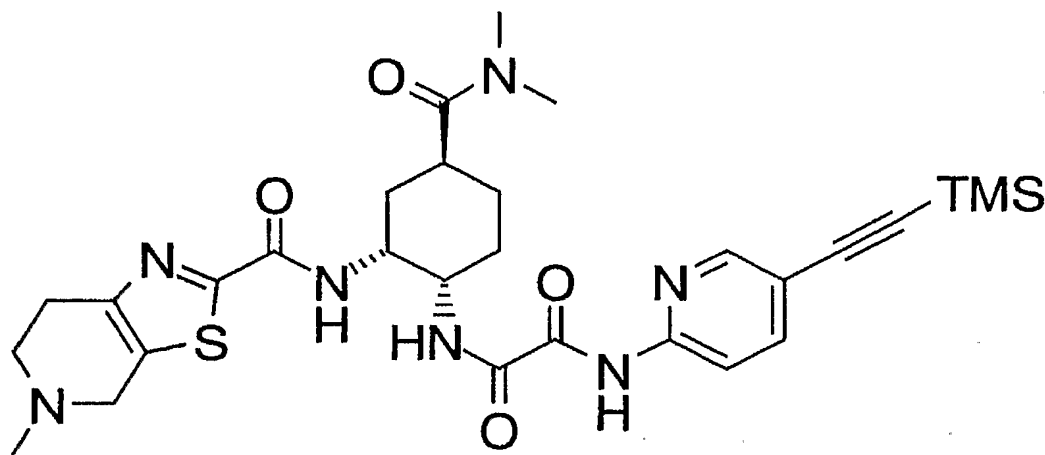


参考例 144 で得た化合物 (435mg) 及び 2-(メトキシイミノ)-2-(メチルスルホニル)酢酸 メチル エステル (WO99/67209) (233mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (332μl) を加えて 70℃ で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し油層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=91:9) で精製し標題化合物 (111mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42-2.10 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.70-3.10 (11H, m), 3.71 (2H, br. s), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.22-4.35 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 5.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.25-7.30 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 481 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 455] N'-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-N<sup>2</sup>-{5-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-イル}エタンジアミド



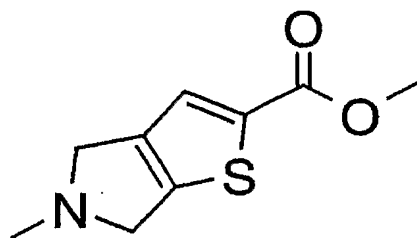
実施例 204 で得た化合物 (658 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、トリエチルアミン (20 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (87 mg)、トリメチルシリルアセチレン (471  $\mu$ l)、酢酸パラジウム (50 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、14 時間 80°C で攪拌した。反応液をセライトろ過し、塩化メチレンでよく洗浄した。ろ液に水を加えて分液し、有機層を活性炭 (約 3 g) で脱色し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=93：7) により精製し、標題化合物 (360 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.25 (9H, s), 1.66-2.13 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.78-2.96 (8H, m), 3.05 (3H, s), 3.70 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 3.73 (1H, d,

$J = 15.4 \text{ Hz}$ ),  $4.08 - 4.15$  (1H, m),  $4.66 - 4.69$  (1H, m),  $7.42$  (1H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ),  $7.77$  (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1 \text{ Hz}$ ),  $8.03$  (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ),  $8.13$  (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $8.43$  (1H, d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ ),  $9.74$  (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 610 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 456] 5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ[2, 3-c]ピロール-2-カルボン酸 メチル エステル

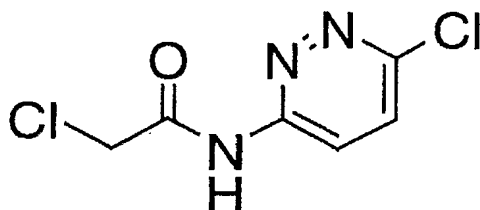


4, 5-ビス(クロロメチル)-2-チオフェンカルボン酸 メチル エステル (D. J. Zwanenburg and Hans Wynberg, J. Org. Chem., 34, 333-340, (1969)) (520mg) をアセトニトリル (600ml) に溶解し、メチルアミン (40% メタノール溶液、 $722 \mu\text{l}$ ) を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 1:0 → 19:1) で精製し、標題化合物 (176mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.63 (3H, s), 3.82-3.83 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.97-3.99 (2H, m), 7.51 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 198 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

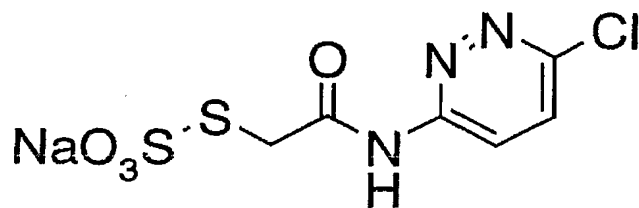
[参考例 457] 2-クロロ-N-(6-クロロピリダジン-3-イル) アセトアミド



3-アミノ-6-クロロピリダジン（10.4 g）をN，N-ジメチルホルムアミド（200 ml）に溶かし、クロロアセチルクロリド（7.48 ml）を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。析出した固体をろ取り、酢酸エチル、水で洗浄し、標題化合物（9.39 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 7.56 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.68 (1H, br. s).

[参考例458] S- {2- [(6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ] -2-オキシエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩

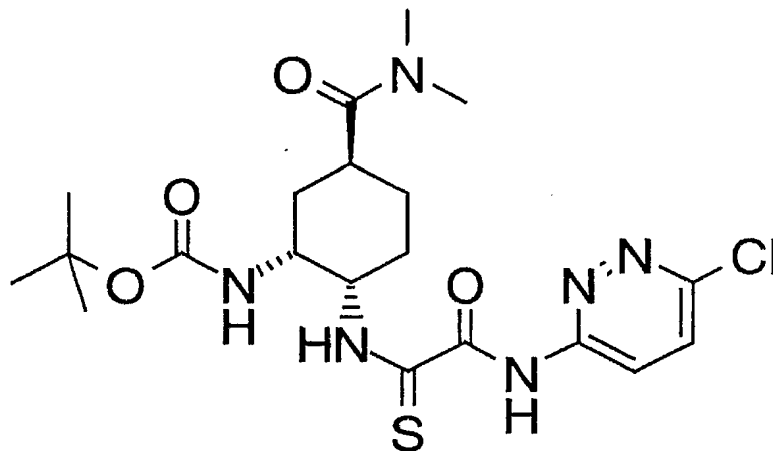


参考例353に記載された方法と同様にして、参考例457で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.84 (2H, s), 7.87 (1H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 11.21 (1H, br. s).

[参考例459] (1R, 2S, 5S) -2- ( {2- [(6-クロロピリダジ

ン-3-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル} アミノ) - 5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

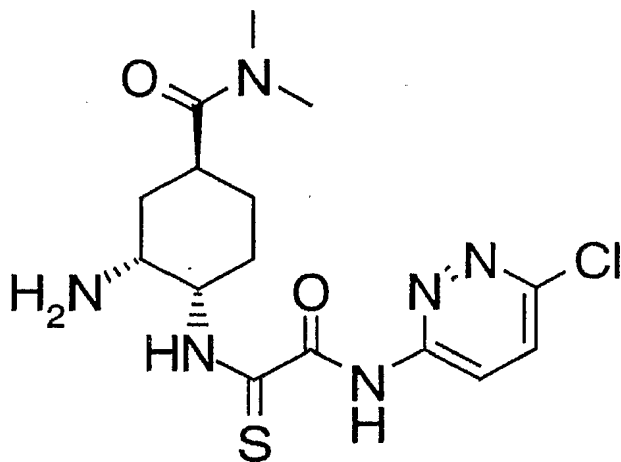


参考例 4 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 4 5 8 で得た化合物と参考例 1 4 4 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–1.58 (10H, m), 1.71–1.80 (1H, m), 1.86–1.94 (2H, m), 2.09 (1H, br. s), 2.30 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.36 (2H, br. s), 4.79 (1H, br. s), 5.30 (1H, br. s), 7.54 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, br. s), 11.03 (1H, s).

[参考例 4 6 0] (1S, 3R, 4S)-3-アミノ-4-({2-[(6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル} アミノ) - N, N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩



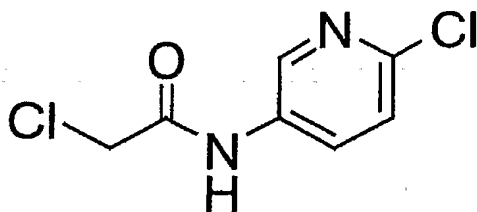


参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 459 で得た化合物より、  
 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.53 (1H, m), 1.73–1.85 (3H, m), 2.03–2.07 (1H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.32–3.37 (1H, m), 4.06 (1H, br. s), 4.39 (1H, br. s), 8.01 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.43 (3H, br. s), 11.11 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.37 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 385 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{35}$ ], 387 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

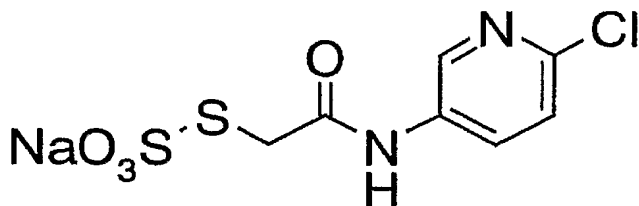
[参考例 461] 2-クロロ-N-(6-クロロピリジン-3-イル)アセトアミド



参考例 4 5 7 に記載された方法と同様にして、5-アミノ-2-クロロピリジンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.22 (2H, s), 7.34 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=8.5, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, br. s), 8.45 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

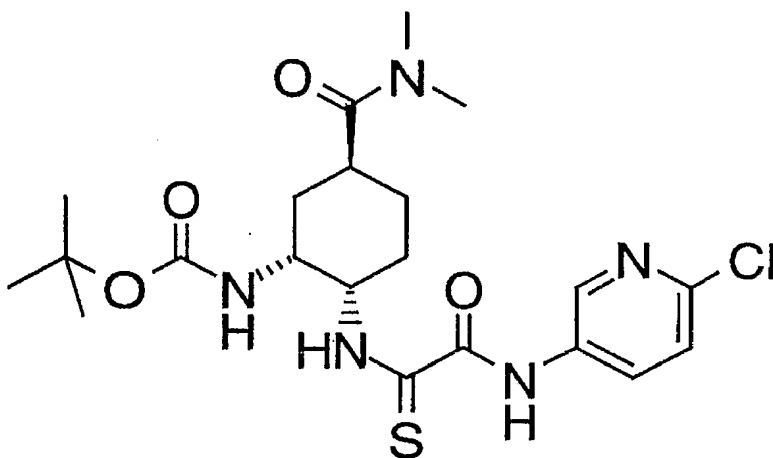
[参考例 4 6 2] S- {2- [(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 3 に記載された方法と同様にして、参考例 4 6 1 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.77 (2H, s), 7.47 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.51 (1H, s).

[参考例 4 6 3] (1R, 2S, 5S)-2- ( {2- [(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ] -2-オキソエタンチオイル} アミノ) -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

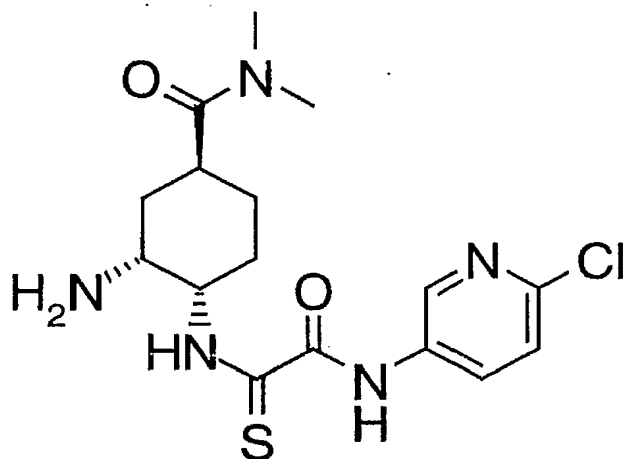


参考例 4 2 7 に記載された方法と同様にして、参考例 4 6 2 で得た化合物と参考例 1 4 4 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 6 (9H, b r. s), 1. 6 0–2. 2 3 (6H, m), 2. 6 8 (1H, b r. s), 2. 9 6 (3H, s), 3. 0 8 (3H, s), 4. 3 4–4. 3 8 (2H, m), 4. 7 8 (1H, m), 7. 3 3 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8. 0 9 (1H, b r. s), 8. 6 3 (1H, s), 9. 9 1 (1H, b r. s), 10. 2 4 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 506 [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ,  $\text{Cl}^{35}$ ], 508 [ $(\text{M}+\text{Na})^+$ ,  $\text{Cl}^{37}$ ].

[参考例 4 6 4] (1S, 3R, 4S)–3–アミノ–4–( {2– [ (6–クロロピリジン–3–イル) アミノ] –2–オキソエタンチオイル} アミノ) –N, N–ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

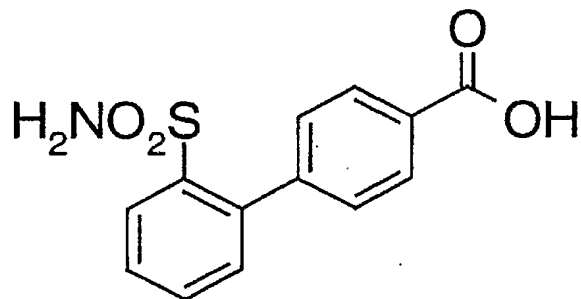


参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 463 で得た化合物より、  
 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46–1.49 (1H, m), 1.79–1.81 (3H, m), 1.99–2.03 (1H, m), 2.14–2.16 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.25–3.28 (1H, m), 3.99 (1H, br. s), 4.30–4.60 (1H, br), 7.55 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.38 (3H, br. s), 8.85 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.90 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 11.07 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 384 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{35}$ ], 386 [ $(\text{M}+\text{H})^+$ ,  $\text{C}1^{37}$ ].

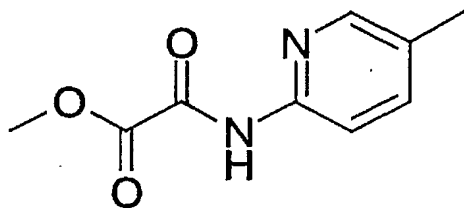
[参考例 465] 2'-アミノスルホニル-1, 1'-ビフェニル-4-カルボン酸



2-ブロモベンゼンスルホンアミド (800 mg) と 4-カルボキシフェニル  
 ボロン酸 (563 mg) をトルエン (5 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸  
 濁した。この反応液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3  
 92 mg) と無水炭酸ナトリウム (1.08 g) を順次加えて終夜加熱還流した。  
 室温まで冷却した後、ジエチルエーテルと水を加えて分液し、有機層を水で2回  
 抽出した。得られた水層を全て合わせ、この溶液に12規定塩酸水溶液を加えて  
 酸性にした。約20 ml まで減圧下濃縮し、析出した無色粉末を濾取、減圧下乾  
 燥して標題化合物 (539 mg) を得た。

MS (EI)  $m/z$  : 277  $M^+$ .

[参考例 466] 2-[(5-メチルピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキ  
 ソ酢酸 メチル エステル



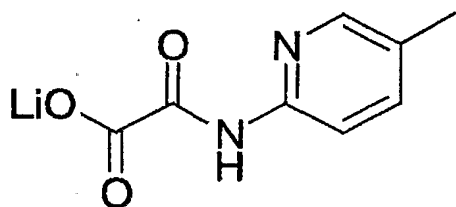
参考例 242 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-メチルピリジ  
 ンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 3.98 (3H, s),

7. 57 (1H, dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz), 8. 14 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8. 17 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 195 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例467] 2-[(5-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩

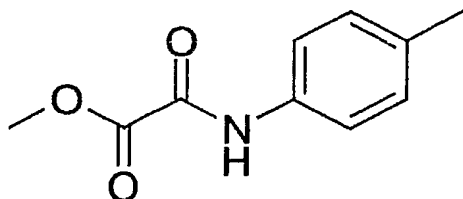


参考例266と同様の方法で、参考例466で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2. 25 (3H, s), 7. 63 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8. 00 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 8. 15 (1H, s), 10. 00 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 181 ( $M-Li+2H$ )<sup>+</sup>.

[参考例468] 2-オキソ-2-(4-トルイジノ)酢酸 メチル エステル

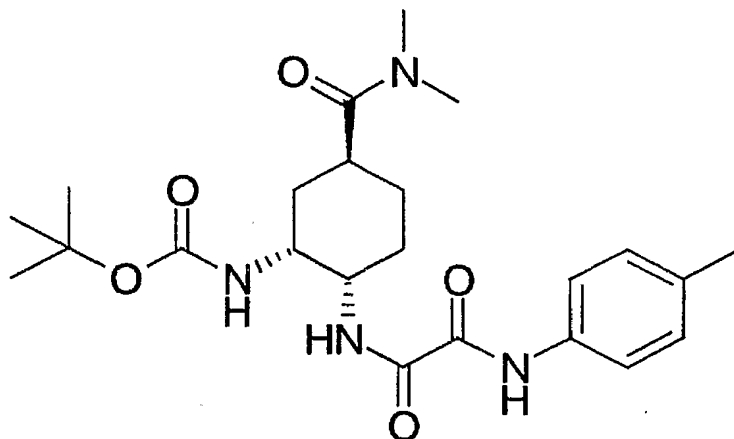


参考例242に記載された方法と同様にして、p-トルイジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$ : 194 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例469] (1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[2-オキソ-2-(4-トルイジノ)アセチル]アミノ}シクロヘ

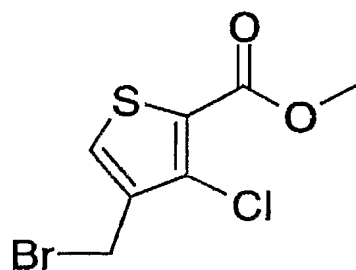
キシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 91 に記載された方法と同様にして、参考例 468 に記載のエステルを加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と参考例 144 で得た化合物を縮合することにより、標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 447 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 470] 4-ブロモメチル-3-クロロチオフェン-2-カルボン酸  
メチル エステル

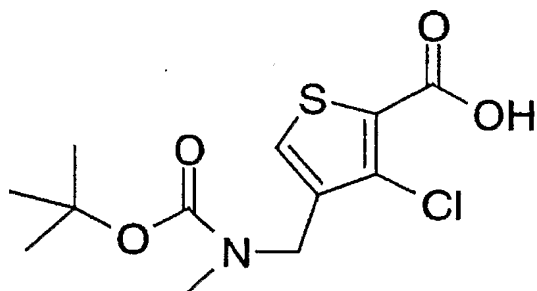


3-クロロ-4-メチル-2-チオフェンカルボン酸 メチル エステル (3.81 g) の四塩化炭素 (40 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (3.56 g) および  $\alpha, \alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル (200 mg) を加え、2.5 時間加熱還流した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 19 → 1 : 9) で精製して、標題化合物 (2.92 g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.59 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 269 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例471] 4- { [ (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] メチル} -3-クロロ-2-チオフェンカルボン酸



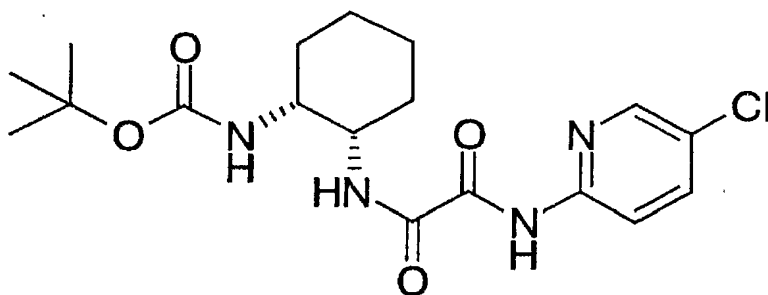
メチルアミン (2モル/L テトラヒドロフラン溶液, 27ml) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、参考例470で得た化合物 (2.92g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を30分間で滴下した。室温で1時間攪拌した後、反応液を約半分に減圧下濃縮し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.0g) を加え75分間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルエステルを加え一晩放置した。水を加えて有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル=99:1→19:1) で精製し、無色油状物 (4.0g) を得た。この油状物 (4.0g) のメタノール (3.5ml) 溶液に、水 (5ml) および水酸化ナトリウム (1.2g) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残渣に氷水を加えた後、濃塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、ヘキサンを加えて結晶化し、標題化合物 (2.67g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.74 (3H, br.



s), 4.14 (2H, br. s), 7.40 (0.5H, br. s), 7.48 (0.5H, br. s).

[参考例472] (1R, 2S) - 2 - ( { 2 - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 イル) アミノ] - 2 - オキソアセチル } アミノ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

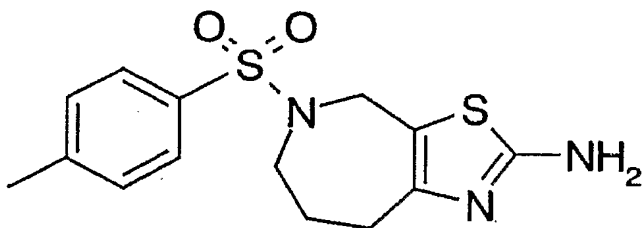


参考例68に記載された方法と同様にして、(1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル (WO 01/74774) と参考例266で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 - 1.90 (8H, m), 1.46 (9H, s), 3.97 (1H, br. s), 4.00 - 4.12 (1H, m), 4.73 - 4.82 (1H, m), 7.69 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, br. s), 8.17 (1H, dd,  $J=8.8, 0.55\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=2.5, 0.55\text{ Hz}$ ), 9.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例473] 5 - [ ( 4 - メチルフェニル) スルホニル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - チアゾロ [ 5, 4 - c ] アゼピン - 2 - イルアミン



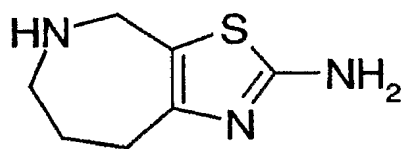
3-ブロモ-1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-4-アゼパノン (J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1995年, 1巻, 2355頁) (6.54g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100ml) 溶液に、チオ尿素 (1.44g) を加えて60℃で終夜加熱撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に塩化メチレン (100ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100ml) を加えて分液した。水層を塩化メチレン (100ml) で抽出し、先に得られた有機層と合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣に酢酸エチルエステル (100ml) を加えて析出した薄黄色粉末を濾取し、粗精製物の5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]アゼピン-2-イルホルムアミド (1.86g) を得た。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19) で精製し、5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-c]アゼピン-2-イルホルムアミドと標題化合物の混合物 (4.01g) を得た。この混合物と前記の粗製物とを合わせて、ジオキサン (50ml) に懸濁し、3規定塩酸 (50ml) を加えて1時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン (250ml) および飽和炭酸ナトリウム水溶液 (200ml) を加えて分液し、油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテル (100ml) を加えて析出した淡黄色粉末を濾取して、標題化合物 (4.47g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75–1.87 (2H, m), 2.40 (3

H, s), 2.62 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.53 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.37 (2H, s), 4.73 (2H, br. s), 7.25 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.5$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 474] 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-2-イルアミン 臭化水素酸塩

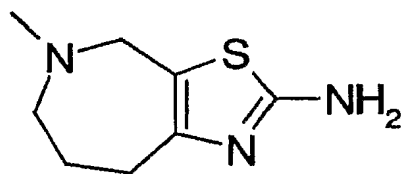


参考例 473 で得た化合物を、参考例 291 と同様に処理し標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.95 (2H, br. s), 2.70-2.90 (2H, m), 3.38 (2H, br. s), 4.56 (2H, br. s), 9.07 (3H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 170 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 475] 5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[5, 4-c]アゼピン-2-イルアミン



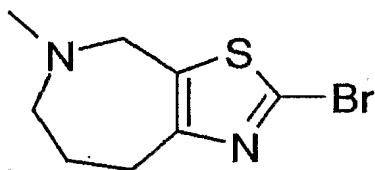
参考例 474 で得た化合物 (2.73 g) をメタノールに懸濁し、氷冷下この懸濁液にトリエチルアミン (2.30 ml)、酢酸 (453  $\mu$ l)、37%ホルムアルデヒド水溶液 (668  $\mu$ l) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (544 mg) を加えた。室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノ

ール：塩化メチレン＝３：１７）で精製した。得られた粗精製物にメタノール（１００ｍｌ）および無水炭酸ナトリウム（２０ｇ）を加えて室温で３０分間攪拌後、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮後、残渣に塩化メチレン（２５０ｍｌ）およびメタノール（５０ｍｌ）を加えて不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮した後、得られた淡黄色粉末をアセトニトリル（１００ｍｌ）で洗浄して標題化合物（１．２３ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．７０－１．８５（２Ｈ，ｓ），２．３８（３Ｈ，ｓ），２．７７（２Ｈ，ｔ， $J=5.6\text{ Hz}$ ），２．９７（２Ｈ，ｔ， $J=5.6\text{ Hz}$ ），３．６５（２Ｈ，ｓ），４．６８（２Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

$\text{MS (ESI)} m/z$  : １８４ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ．

〔参考例４７６〕 ２－ブロモ－５－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－４－ $\text{H}$ －チアゾロ〔５，４－ $c$ 〕アゼピン



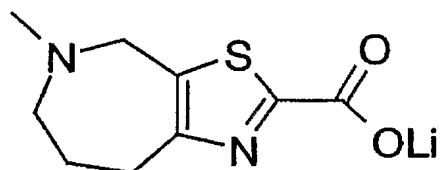
参考例４７５で得た化合物（１．１３ｇ）を水（１０ｍｌ）に懸濁し、４８％臭化水素酸水溶液（７．０ｍｌ）を加えて氷冷下攪拌した。この反応液に亜硝酸ナトリウム（６３９ｍｇ）を含む水溶液（３．０ｍｌ）を注意深く滴下した。滴下終了後、この懸濁液を室温で終夜攪拌した。氷冷下、反応液に塩化メチレン（１００ｍｌ）を加えて攪拌しながら、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和した。分液後、水層を塩化メチレン（１００ｍｌ）で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝３：４７）で精製し標題化合物（５８２ｍｇ）を淡橙色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．７０－１．８５（２Ｈ，ｓ），２．３８（３

H, s), 2.95–3.05 (4H, m), 3.79 (2H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 247 (M+H)<sup>+</sup>.

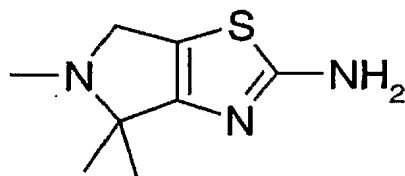
[参考例 477] 5-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ  
[5, 4-c] アゼピン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 10 と同様の方法で、参考例 476 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.65 (2H, br. s), 2.23 (3H, s), 2.80–2.97 (4H, m), 3.75 (2H, s).

[参考例 478] 4, 4, 5-トリメチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イルアミン



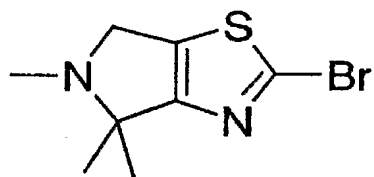
1, 2, 2-トリメチルピロリジン-3-オン (1.00 g) のシクロヘキサン (5 ml) 溶液に、ピロリジン (1.31 ml) およびパラトルエンスルホン酸 1 水和物 (7.48 mg) を順次加えて 3 日間加熱還流した。室温まで放置した後、減圧下濃縮し、粗製の 1, 2, 2-トリメチル-3- (ピロリジン-1-イル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール (972 mg) を得た。これをジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した溶液にホルムアミジンジスルフィド塩酸塩 (1.20 g) を加えて室温で 4 日間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣にメタノール (50 ml) および無水炭酸ナトリウム (20 g) を加えて室温で 1 時間攪拌し、不溶物を濾去、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、シリカ

ゲルクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：９９→１：９）で精製して標題化合物（５８０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．２５（６Ｈ，ｓ），２．４８（３Ｈ，ｓ），３．８３（２Ｈ，ｓ），４．８３（２Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

$\text{MS}$  ( $\text{ESI}$ )  $m/z$ : １８４ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ．

〔参考例４７９〕 ２－ブロモ－４，４，５－トリメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ〔３，４－ｄ〕チアゾール

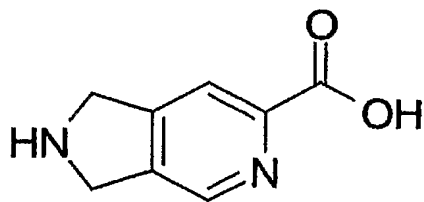


参考例４７６と同様の方法で、参考例４７８で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．３０（６Ｈ，ｓ），２．４９（３Ｈ，ｓ），３．９１（２Ｈ，ｓ）．

$\text{MS}$  ( $\text{ESI}$ )  $m/z$ : ２４７ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ．

〔参考例４８０〕 ２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－６－カルボン酸

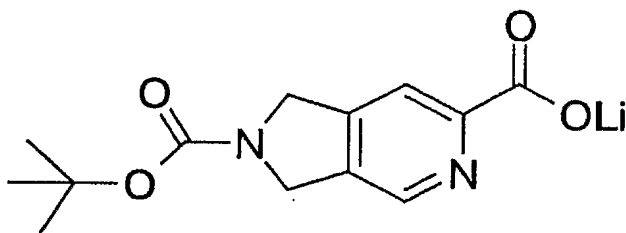


２－〔（４－メチルフェニル）スルホニル〕－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－６－カルボン酸 エチル エステル（*Chem. Commun.*，２００１年，１１０２頁）を、参考例２９１と同様に処理し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.60–4.75 (4H, m), 8.17 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.69 (2H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 165 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例481] 2-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸 リチウム塩

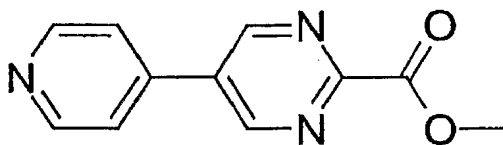


参考例480で得た化合物(1.66g)のメタノール(100ml)溶液に、塩化チオニル(3.0ml)を加えて一晩加熱還流した。室温まで放置した後、減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン(100ml)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)を加えて分液した。水層に塩化メチレン(100ml)およびジ-tert-ブチルジカーボナート(1.40g)を加えて室温で2時間攪拌した。分液後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサン(50ml)を加えて析出した淡黄色粉末を濾取して粗製の2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル(602mg)を得た。この粗製物(564mg)のメタノール(10ml)溶液に、1規定水酸化リチウム水溶液(2.20ml)を加えて室温で終夜攪拌した。減圧下濃縮乾固し、標題化合物(591mg)を薄茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, br. s), 4.63 (2H, br. s), 4.65 (2H, br. s), 7.93 (0.5H, br. s), 7.96 (0.5H, br. s), 8.40 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 265 ( $\text{M}-\text{Li}+2\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例 4 8 2〕 5-（ピリジン-4-イル）ピリミジン-2-カルボン酸 メ  
チル エステル

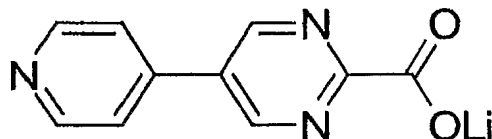


参考例 2 3 7 に記載した方法により、ピリジン-4-イルボロン酸と 5-プロ  
モピリミジン-2-カルボン酸から得た化合物を、メタノールおよび塩化チオニ  
ルを用いてエステル化し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 1 2 (3 H, s), 7. 5 7 (2 H, d,  $J$   
= 6. 1 Hz), 8. 8 3 (2 H, d,  $J$  = 6. 1 Hz), 9. 1 8 (2 H, s  
).

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 216 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例 4 8 3〕 5-（ピリジン-4-イル）ピリミジン-2-カルボン酸 リ  
チウム塩



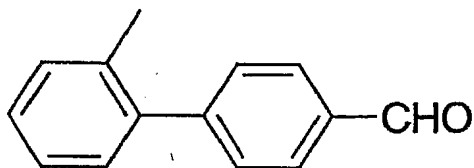
参考例 3 2 2 と同様の方法で参考例 4 8 2 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7. 8 5 (2 H, d,  $J$  = 6. 0 Hz), 8.  
6 9 (2 H, d,  $J$  = 6. 0 Hz), 9. 1 2 (2 H, s).

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 202 ( $\text{M} - \text{Li} + 2\text{H}$ ) $^+$ .

〔参考例 4 8 4〕 2'-メチルー [1, 1'-ビフェニル] -4-カルバルデヒド



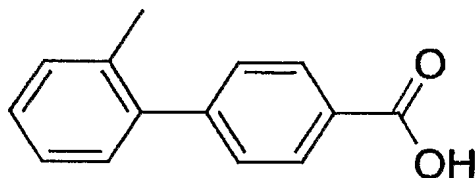


参考例 237 に記載した方法により、2-ブロモトルエンと 4-ホルミルベンゼンボロン酸から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 7.20–7.33 (4H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 10.07 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 197 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 485] 2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

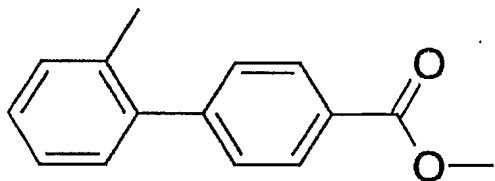


参考例 484 で得た化合物 (1.51 g) を水 (100 ml) に懸濁し、この懸濁液に *tert*-ブタノール (10 ml)、2-メチル-2-ブテン (20 ml)、亜塩素酸ナトリウム (3.67 g) およびリン酸二水素ナトリウム 二水和物 (3.62 g) を順次加えて室温で終夜撹拌した。反応液にジイソプロピルエーテル (200 ml) を加えて分液し、有機層を 3 規定塩酸 (50 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。残渣をヘキサンで洗浄して標題化合物 (1.43 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 7.20–7.35 (4H, m), 7.65 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.18 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 213 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 486] 2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボン酸  
メチル エステル

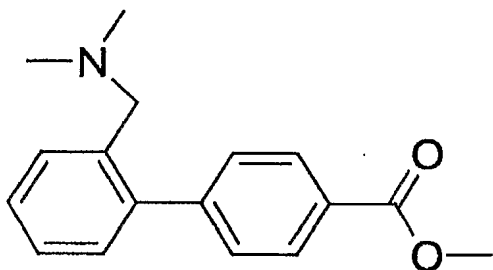


参考例 485 で得た化合物 (1.42 g) をメタノールに懸濁し、この懸濁液に塩化チオニル (1 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。室温まで放置した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および塩化メチレン (100 ml) を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去して標題化合物 (1.51 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.20–7.35 (4H, m), 7.40 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.08 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 227 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 487] 2'-[(ジメチルアミノ)メチル]-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸  
メチル エステル



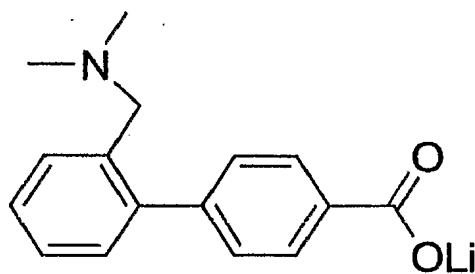
参考例 486 で得た化合物 (663 mg) を 1, 2-ジクロロエタン (30 ml) に溶解し、この溶液に N-ブロモコハク酸イミド (521 mg) および 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (48.1 mg) を加えて 1 時間加熱還流し

た。反応終了後、混合物を0℃まで冷却しジメチルアミン（40%水溶液，0.99ml）を加えて室温で3日間撹拌した。この混合物に水（100ml）および塩化メチレン（100ml）を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：25）で精製し標題化合物（607mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13 (6H, s), 3.31 (2H, s), 3.95 (3H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=7.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, dt,  $J=1.5, 7.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dt,  $J=1.5, 7.4\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=7.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 270 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【参考例488】 2'-[(ジメチルアミノ)メチル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 リチウム塩



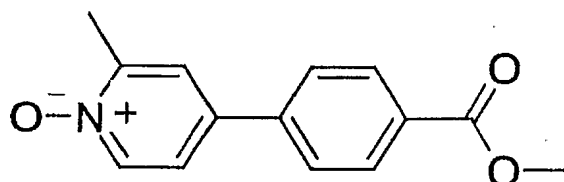
参考例322と同様の方法で参考例487で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.06 (6H, s), 3.29 (2H, s), 7.20-7.38 (5H, m), 7.49 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.88 (2H, d,  $J=8.0$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 256 ( $\text{M}-\text{Li}+2\text{H}$ ) $^+$ .

【参考例489】 4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチル-

1-ピリジン N-オキシド

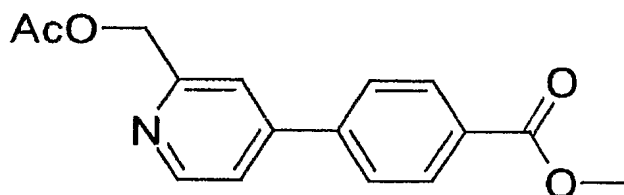


参考例 239 に記載されている方法で、4-(2-メチルピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル (特開 2000-143623) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.42 (1H, dd,  $J=6.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.14 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 244 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 490] 4-{2-[(アセチルオキシ)メチル]ピリジン-4-イル}安息香酸 メチル エステル

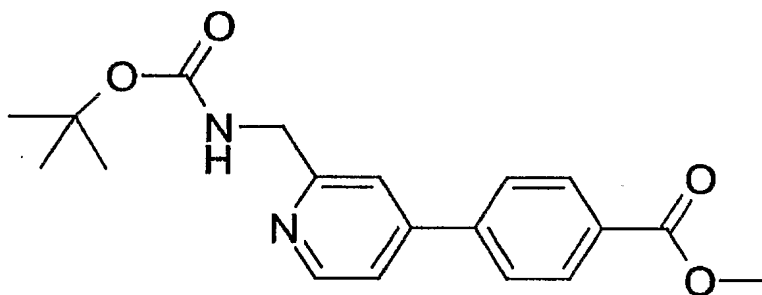


参考例 489 で得た化合物 (980 mg) の無水酢酸 (25 ml) 溶液を 130℃ にて 30 分間攪拌した。90℃ まで冷却後、メタノール (50 ml) を加え 1 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) を加えた後、反応液が塩基性になるまで固体の炭酸水素ナトリウムを加えた。3 時間攪拌後、分液し、水層を塩化メチレン (2×50 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒

を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝40：1→10：1）を用いて精製後、さらにシリカゲルを担体とする中圧カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1→1：1）を用いて精製し、標題化合物（749mg）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.19 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.47 (1H, dd,  $J=5.1, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.57–7.60 (1H, m), 7.70 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.15 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).  $\text{MS (ESI)} m/z$ : 286 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例491] 4-（2- { [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル} ピリジン-4-イル) 安息香酸 メチル エステル



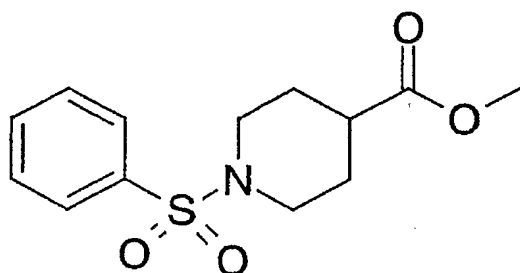
参考例490で得た化合物（532mg）のテトラヒドロフラン（4.0ml）溶液に水（1.0ml）および水酸化リチウム（137mg）を室温にて加えた。24時間攪拌後、減圧下テトラヒドロフランを留去し、水（4.0ml）および1規定塩酸（5.65ml）を加えた。生じた固体を濾取後、水で洗浄、乾燥し白色固体（400mg）を得た。この固体の一部（272mg）をテトラヒドロフラン（10ml）に懸濁させ、メタノール（2.0ml）およびトリメチルシリルジアゾメタン（2.0Mヘキサン溶液, 890 $\mu$ l）を室温にて加えた。1時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた固体の塩化メチレン（10ml

1) 溶液に酢酸 エチル エステル (5.0 ml)、トリメチルアミン 塩酸塩 (12 mg)、塩化メタンスルホニル (140  $\mu$ l)、およびトリエチルアミン (252  $\mu$ l) を室温にて加えた。3時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) および塩化メチレン (20 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (2  $\times$  15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた赤紫色オイル状物質のN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液にアジ化ナトリウム (155 mg) を室温にて加えた。1時間攪拌後、水 (100 ml) および塩化メチレン (30 ml) を加え分液し、水層を塩化メチレン (3  $\times$  20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ジオキサン (5.0 ml) を加え、減圧下、約5 ml まで濃縮した。得られた茶色の溶液にテトラヒドロフラン (5.0 ml)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (400 mg)、および10%パラジウム-炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン=20:1) を用いて精製し、標題化合物 (270 mg) を淡黄色オイル状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.52 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.94 (0.5H, br. s), 5.59 (0.5H, br. s), 7.42 (1H, dd,  $J=5.1, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, br. s), 7.69 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.15 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 343 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例492] 1-(フェニルスルホニル) ピペリジン-4-カルボン酸 エチル エステル

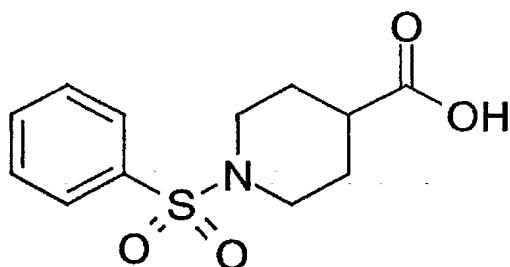


イソニペコチン酸 エチル エステル (1.08 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (1.40 ml) を加え、0℃でさらにベンゼンスルホニルクロリド (1.02 ml) を加え室温で21時間攪拌した。氷を加え10分間攪拌後、酢酸 エチル エステル、0.5規定塩酸を加え二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=4：1→2：1) で精製し、標題化合物 (1.66 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.21 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.76–1.87 (2H, m), 1.92–2.01 (2H, m), 2.20–2.29 (1H, m), 2.49 (2H, dt,  $J=2.9, 11.4\text{ Hz}$ ), 3.59–3.67 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.51–7.63 (3H, m), 7.74–7.78 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 298 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例493] 1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-カルボン酸



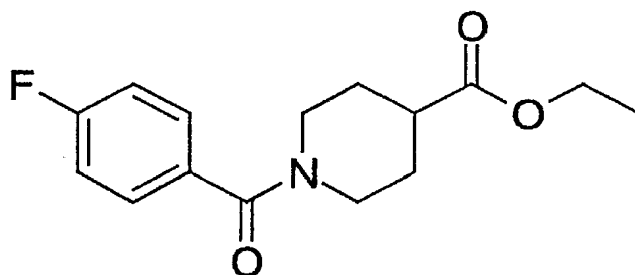
参考例274と同様の方法で、参考例492で得た化合物から標題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.74–1.90 (2H, m), 1.90–2.04 (2H, m), 2.23–2.33 (1H, m), 2.39–2.54 (2H, m), 3.58–3.72 (2H, m), 7.48–7.64 (3H, m), 7.67–7.80 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 270 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例494] 1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸  
エチル エステル



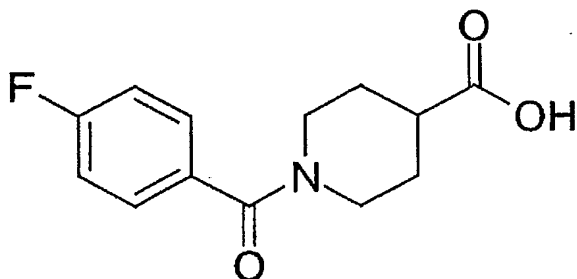
参考例492と同様な方法で、イソニペコチン酸 エチル エステルとp-フルオロベンゾイルクロリドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.60–2.10 (4H, br), 2.54–2.62 (1H, m), 2.95–3.13 (2H, m), 3.55–3.90 (1H, br), 4.16 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.30–4.70 (1H, br), 7.09 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, dd,  $J=8.8, 5.4\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 280 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例495] 1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-カルボン酸



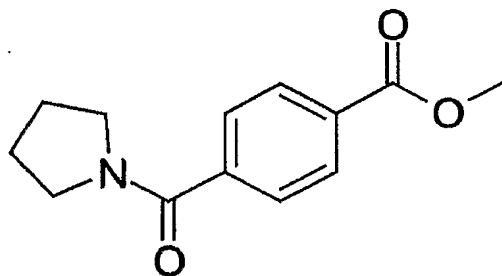


参考例 274 と同様の方法で、参考例 494 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–2.20 (4H, br), 2.57–2.68 (1H, m), 2.98–3.20 (2H, m), 3.55–4.00 (1H, br), 4.25–4.65 (1H, br), 7.09 (2H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J=8.5, 5.4\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 252 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 496] 4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)安息香酸 メチルエステル

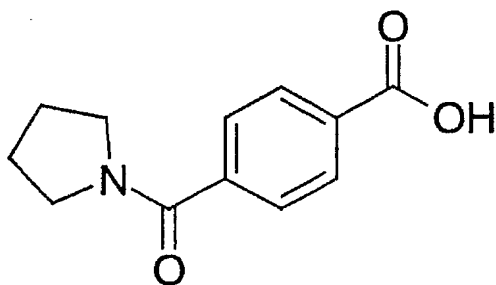


参考例 492 と同様な方法で、ピロリジンとテレフタル酸 モノメチルクロリドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85–1.93 (2H, m), 1.94–2.01 (2H, m), 3.38 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.66 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 7.57 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.07 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 234 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 497] 4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)安息香酸

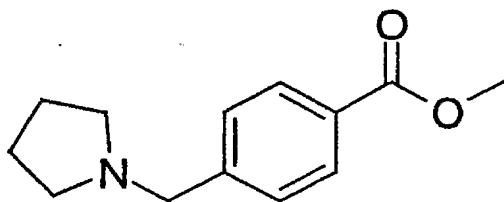


参考例 274 と同様の方法で、参考例 496 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85–2.03 (4H, m), 3.43 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.14 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 220 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 498] 4-(ピロリジン-1-イルメチル)安息香酸 メチル エステル



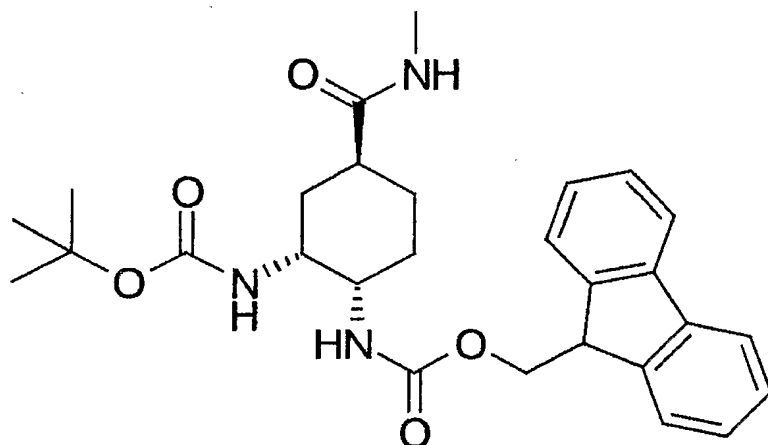
参考例 496 で得た化合物を、参考例 212 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75–1.84 (4H, m), 2.47–2.56 (4H, m), 3.37 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 220 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 499] (1S, 2R, 4S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン

## 酸 9H-フルオレン-9-イルメチル エステル



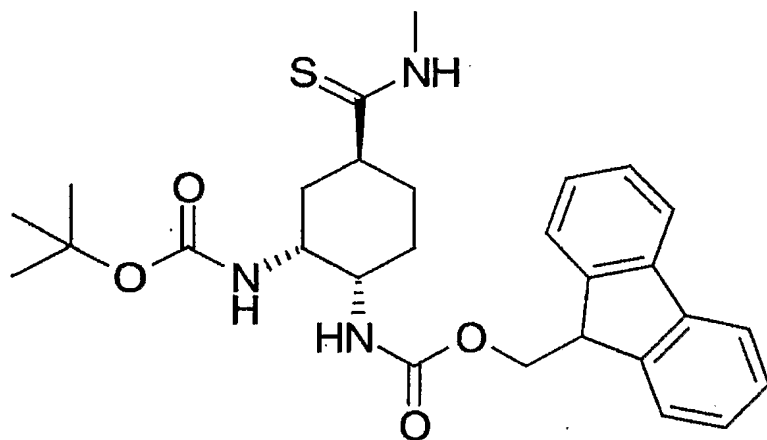
参考例 436 で得た化合物 (823 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素触媒 (117 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。触媒をガラスフィルターでろ別し、濾液を減圧濃縮した。得られた無色の粘性オイル (622 mg) の1,2-ジメトキシエタン (15 ml) 溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml)、水 (2 ml)、フルオレン-9-イルメチル スクシンイミジルカルボナート (867 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水を加え二層とした。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さを酢酸 エチル エステルを加えスラリー洗浄後、白色粉末をろ取した。また、母液を減圧濃縮後、ジエチルエーテルでスラリー洗浄し、白色粉末をろ取した。ろ取した粉末を酢酸 エチル エステルに溶解後、混合し減圧下溶媒を留去、真空ポンプで乾燥し、標題化合物 (939 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, br. s), 1.60–1.74 (1H, m), 1.78–1.92 (2H, m), 1.92–2.07 (2H, m), 2.10–2.26 (1H, m), 2.81 (3H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.62–3.77 (1H, br), 3.85–4.63 (5H, m), 5.

3.0–5.67 (2H, br), 7.24–7.33 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.58 (2H, br. d,  $J=7.1$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=7.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 394 ( $M-\text{COOtBu}$ )<sup>+</sup>.

[参考例500] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–[(メチルアミノ)カルボチオイル]シクロヘキシルカルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチル エステル

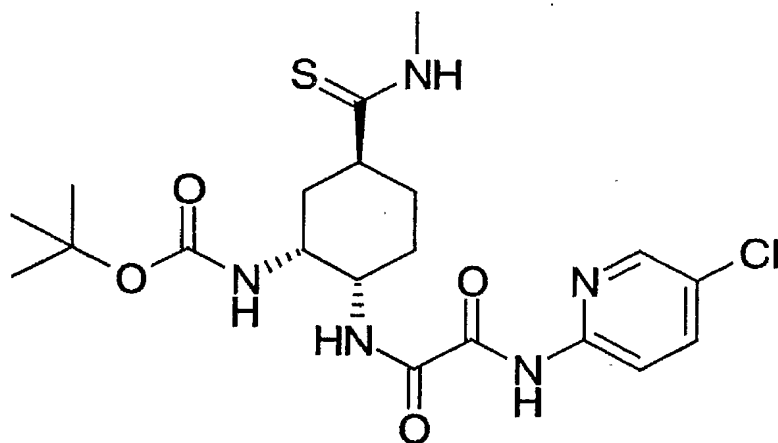


参考例443と同様の方法で、参考例499で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, br. s), 1.55–2.10 (6H, m), 2.45–2.72 (1H, br), 3.17 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.65–3.77 (1H, br), 3.78–3.88 (0.5H, m), 4.00–4.65 (4H, br), 4.75–5.25 (0.5H, br), 5.30–5.60 (0.5H, br), 6.85–7.00 (0.5H, br), 7.25–7.34 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.42–7.53 (0.5H, br), 7.58 (2H, br. d,  $J=6.6$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.80–7.90 (0.5H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 410 (M-COOtBu)<sup>+</sup>.

[参考例501] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アミノ ] - 2 - オキソアセチル } アミノ ) - 5 - [ ( メチルアミノ ) カルボチオイル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

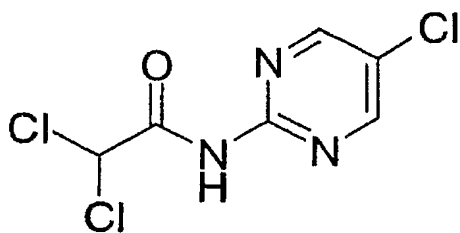


参考例444に記載された方法と同様にして、参考例500で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, m), 1.80-2.16 (5H, m), 2.60-2.75 (1H, br), 3.19 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.94-4.05 (1H, br), 4.10-4.28 (1H, br), 4.80-5.00 (0.8H, br), 5.75-5.90 (0.2H, br), 7.40-7.55 (1H, br), 7.68 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.96-8.07 (1H, br), 8.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.76 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 414 (M-<sup>t</sup>Bu+H)<sup>+</sup>.

[参考例502] 2, 2-ジクロロ-N-(5-クロロピリミジン-2-イル)アセトアミド

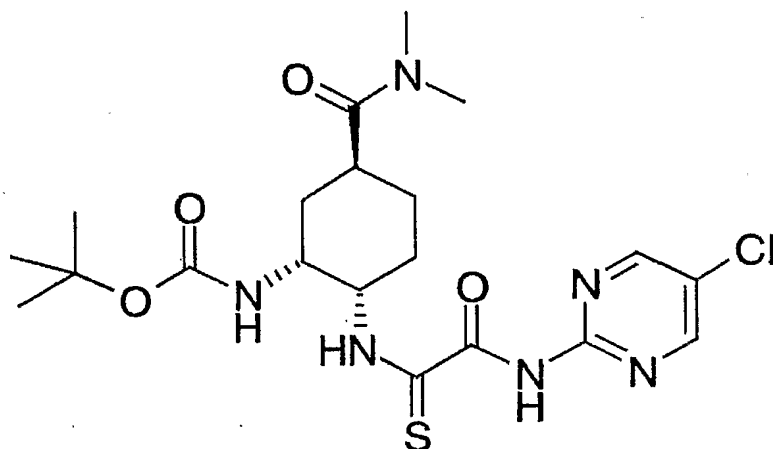


2-アミノ-5-クロロピリミジン (1.30 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、ジクロロアセチルクロリド (1.44 ml)、炭酸水素ナトリウム (1.26 g) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、水を加えて分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製した。得られた白色個体をヘキサノ-ジエチルエーテル (4：1) の混合溶媒でスラリー洗浄後、ろ取し、標題化合物 (1.24 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.43 (1H, br. s), 8.65 (2H, s), 9.07 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 240 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

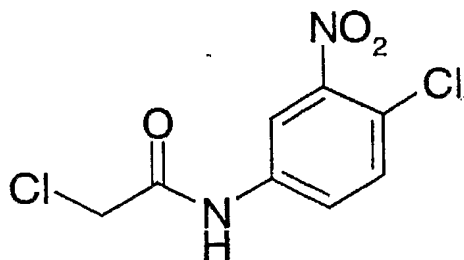
[参考例503] (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル



参考例 144 で得た化合物 (8.03 g)、参考例 502 で得た化合物 (6.76 g)、硫黄 (947 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (90 ml) に加え、120℃ に加熱し、混合物にジイソプロピルエチルアミン (9.57 ml) を加えて同温で 10 分攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をセライトろ過して除去した。ろ液に水を加えて分液し、有機層を水で洗浄した。シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール＝19：1) を通して得た粗精製物を塩化メチレンに溶かし、ヘキサンを加えて固体をろ取し、標題化合物 (940 mg) を淡黄色固体として得た。また、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N, N-ジメチルホルムアミドを含む標題化合物 (940 mg) を淡茶色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 1.28–2.22 (15H, m), 2.71 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.25–4.42 (2H, m), 8.62 (2H, s), 9.88 (1H, br. s), 10.89 (1H, s).

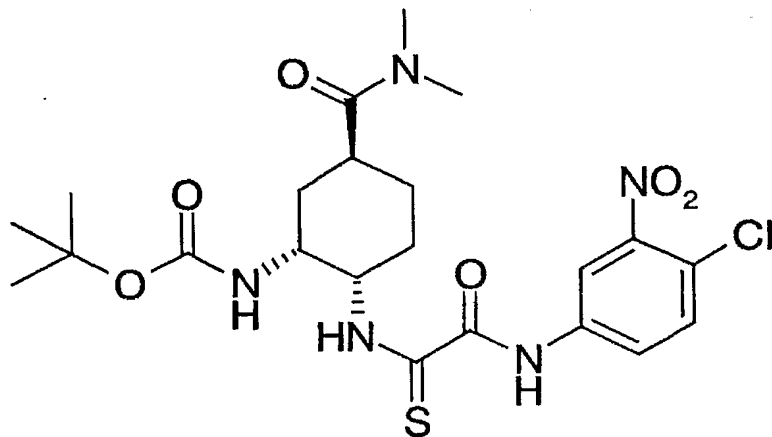
[参考例 504] 2-クロロ-N-(4-クロロ-3-ニトロフェニル) アセトアミド



参考例 502 の方法と同様にして、4-クロロ-3-ニトロアニリンとクロロアセチルクロリドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.23 (2H, s), 7.54 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, br. s).

[参考例 505] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロ-3-ニトロアニリノ) - 2-オキソエタンチオイル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



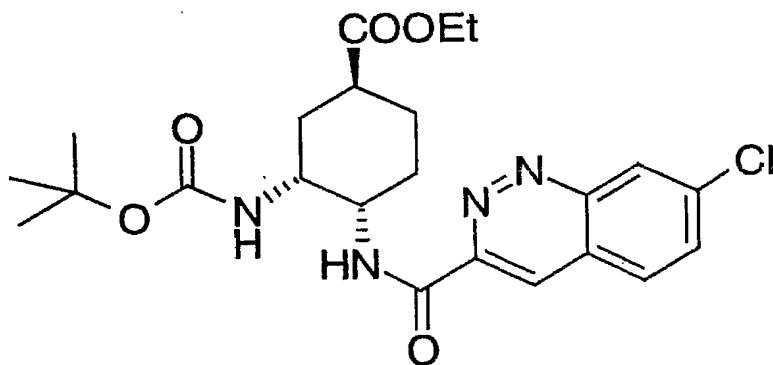
参考例 504 で得た化合物 (498 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に、硫黄 (128 mg)、トリエチルアミン (833  $\mu\text{l}$ ) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に、参考例 144 で得た化合物 (571 mg)、3 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 1-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (767 mg) を加えて、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化



メチレン、水を加えて分液し、水層から塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル）で精製し、標題化合物（688mg）を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：1.47（9H, m）, 1.48–1.59（1H, m）, 1.72–1.81（1H, m）, 1.86–1.95（2H, m）, 2.04（1H, br. s）, 2.23（1H, br. s）, 2.69（1H, br. s）, 2.96（3H, s）, 3.09（3H, s）, 4.34–4.39（2H, m）, 4.78（1H, br. s）, 7.52（1H, d, J=8.6Hz）, 7.69（1H, d, J=8.6Hz）, 8.39（1H, br. s）, 9.95（1H, br. s）, 10.37（1H, s）.

MS（ESI）m/z：528（M+H）<sup>+</sup>.

〔参考例506〕（1S, 3R, 4S）-3-〔（tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕-4-〔〔（7-クロロシンノリン-3-イル）カルボニル〕アミノ〕シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



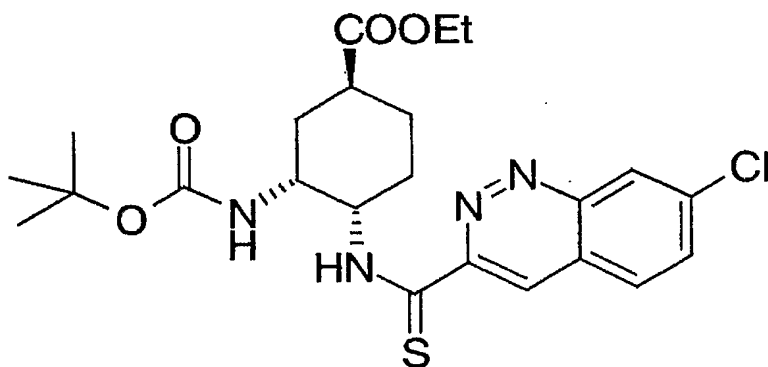
参考例97と同様にして、参考例96で得た化合物と参考例298で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：1.28（3H, t, J=7.2Hz）, 1.36（9H, s）, 1.53–2.16（6H, m）, 2.48（1H, br. s）

), 4.17 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.30–4.35 (2H, m), 4.86 (1H, br. s), 7.78 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.59–8.60 (1H, m), 8.64 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.73 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 477 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例507] (1S, 3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–{[(7-クロロシンノリン–3–イル)カルボチオイル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



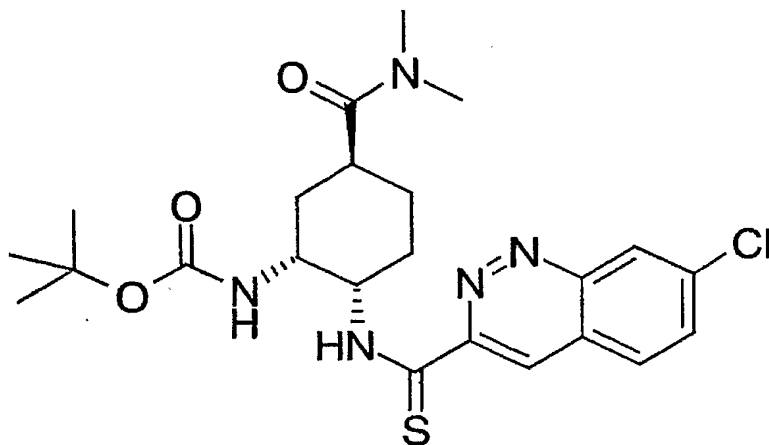
参考例443と同様の方法で、参考例506で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.37 (9H, br. s), 1.59–2.26 (6H, m), 2.49 (1H, br. s), 4.17 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.54 (1H, br. s), 4.83–4.87 (2H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.57 (1H, s), 9.20 (1H, s), 10.64 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 493 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例508] (1R, 2S, 5S)–2–{[(7-クロロシンノリン–3–イル)カルボチオイル]アミノ}–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シ

クロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

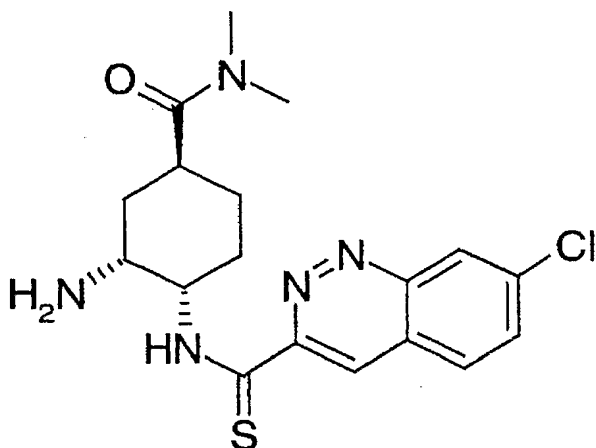


参考例 251 と同様の方法で、参考例 507 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸とジメチルアミン 塩酸塩を縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, br. s), 1.66 (1H, br. s), 1.82–2.05 (4H, m), 2.29–2.32 (1H, m), 2.76 (1H, br. s), 2.97 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.56–4.59 (1H, m), 4.90 (2H, br. s), 7.75 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, s), 9.19 (1H, br. s), 10.60 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 492 ( $M+H$ ) $^+$ .

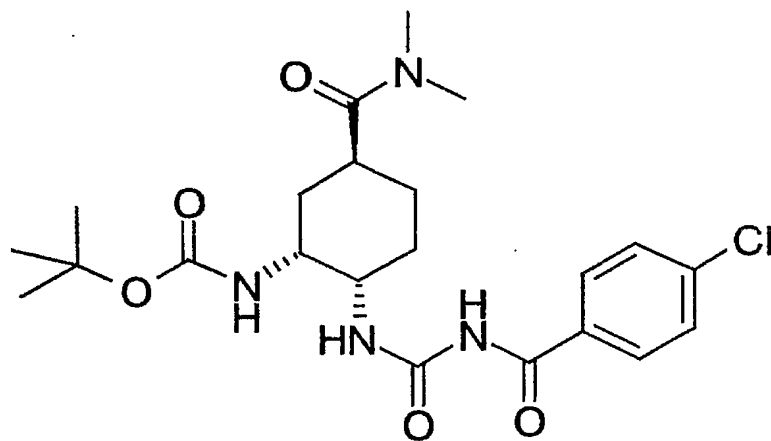
[参考例 509] (1S, 3R, 4S)-3-アミノ-4-{[(7-クロロシンノリン-3-イル)カルボチオイル]アミノ}-N,N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド



参考例 3 2 5 に記載された方法と同様にして、参考例 5 0 8 で得た化合物より、  
 標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 392 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 5 1 0] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { [ (4-クロロベンゾイル)  
 アミノ] カルボニル } アミノ ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル ] シクロ  
 ヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

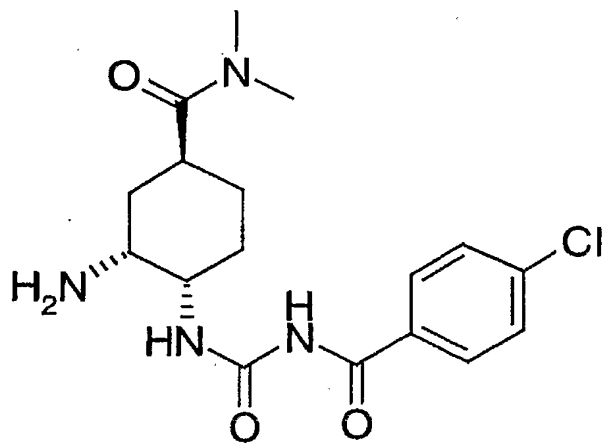


p-クロロベンズアミド (311mg) のジクロロエタン (20ml) 溶液に、  
 オギザリルクロリド (435  $\mu$ l) を加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下  
 に留去し、残渣のアセトニトリル (10ml) 溶液を参考例 1 4 4 で得た化合物  
 (571mg) のアセトニトリル (20ml) 溶液に滴下し、室温で10分攪拌

した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にエーテルを加えて固体をろ取し、標題化合物（678mg）を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：1.42（9H，s），1.52–2.01（6H，m），2.68（1H，br.s），2.95（3H，s），3.08（3H，s），3.95（1H，br.s），4.29（1H，br.s），4.84（1H，br.s），7.41（2H，d，J=8.3Hz），7.88（2H，br.s），8.92（1H，d，J=7.6Hz），9.78（1H，s）。

MS（ESI）m/z：489（M+Na）<sup>+</sup>。

〔参考例511〕（1S，3R，4S）-3-アミノ-4-（{〔（4-クロロベンゾイル）アミノ〕カルボニル}アミノ）-N，N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド

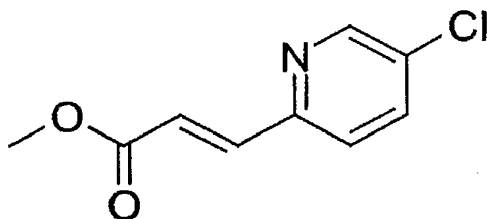


参考例325に記載された方法と同様にして、参考例510で得た化合物より、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：1.51（2H，br.s），1.67–1.96（6H，m），2.90（1H，br.s），2.95（3H，s），3.08（3H，s），3.44（1H，br.s），3.93（1H，br.s），7.47（2H，d，J=8.5Hz），7.86（2H，d，J=8.5Hz），8.85（1H，br.s），8.93（1H，d，J=7.3Hz）。

MS (ESI)  $m/z$  : 367 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例512] (E)-3-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-アクリル酸 メチル エステル



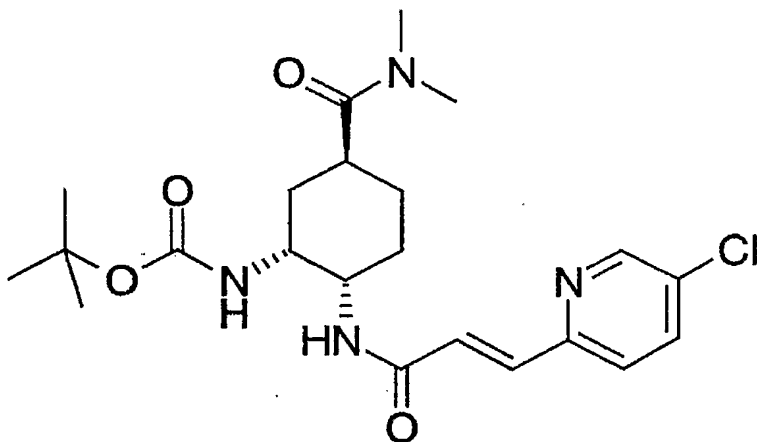
水素化ナトリウム (60%オイル, 580mg) をテトラヒドロフラン (30ml) に懸濁させた溶液に、-30℃にて2-(ジメトキシホスホリル) 酢酸 メチル エステル (2.35ml) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を滴下した。同温にて30分間攪拌後、テトラヒドロフラン (10ml) および5-クロロピリジン-2-カルボキシアルデヒド (J. Med. Chem. 1970年, 13巻, 1124頁) (1.96g) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液を加えた。1時間をかけて徐々に室温まで昇温した後、水 (100ml) およびジエチルエーテル (50ml) を加え分液し、水層をジエチルエーテル (50ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (50ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた白色固体にヘキサン (30ml) を加え30分間攪拌後、濾取し、標題化合物 (1.89g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.82 (3H, s), 6.91 (1H, dd,  $J=15.7, 0.9$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J=8.3, 2.4, 0.9$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  : 197 ( $M^+$ ).

[参考例513] (1R, 2S, 5S)-2-{[(E)-3-(5-クロロピ

リジン-2-イル) アクリロイル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボ  
ニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

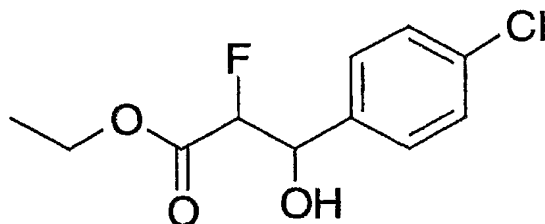


参考例 97 と同様な方法で、参考例 512 で得た化合物で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸のリチウム塩と参考例 144 で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.65–1.88 (3H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 2.05–2.22 (1H, m), 2.65 (1H, br. s), 2.94 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.05 (1H, br. s), 4.10–4.18 (1H, m), 4.78 (1H, br. s), 6.71 (1H, br. s), 6.89 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 451 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 514] 3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-3-ヒドロキシプロピオン酸 エチル エステル

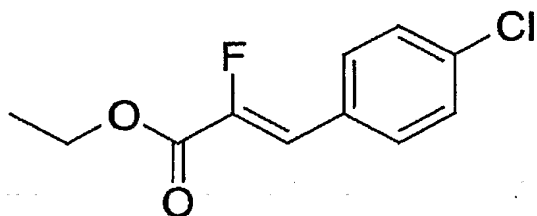


4-クロロベンズアルデヒド（141mg）のベンゼン（20ml）溶液に、亜鉛粉末（1.96g）を加え、加熱還流しつつ触媒量のヨウ素を加えた。ここに、ブロモフルオロ酢酸 エチル エステル（185mg）のベンゼン溶液（2.5ml）を滴下し、2.5時間攪拌した。反応液を氷冷し、1規定塩酸（12.5ml）を加え、室温で1.5時間攪拌した。水、酢酸 エチル エステルを加えて分液し、水層から酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製し、ジアステレオマー混合物の標題化合物（117mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16–1.24 (3H, m), 3.35 (1H, b r. d,  $J=51.9\text{ Hz}$ ), 4.15–4.25 (2H, m), 4.89–5.11 (2H, m), 7.31–7.33 (4H, m).

MS (EI)  $m/z$ : 246 ( $\text{M}^+$ ).

〔参考例515〕 (Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロアクリル酸 エチル エステル



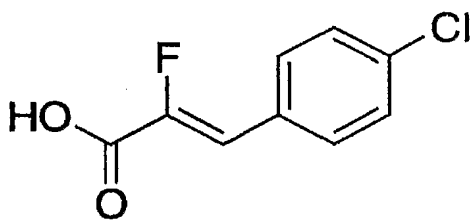
参考例514で得た化合物（51mg）の塩化メチレン（1.0ml）溶液に、ピリジン（100 $\mu$ l）を加え、0℃に冷却し、塩化チオニル（20 $\mu$ l）を加



え、0℃で20分攪拌した。1規定塩酸水溶液と酢酸エチルエステルを加えて分液し、水層から酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣を塩化メチレン(2m1)に溶かし、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(34μ1)を加え、室温で3.5時間攪拌した。1規定塩酸、塩化メチレンを加えて分液し、水層から塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=4:1)で精製し、標題化合物(22mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=34.9\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) .

[参考例516] (Z)-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロアクリル酸



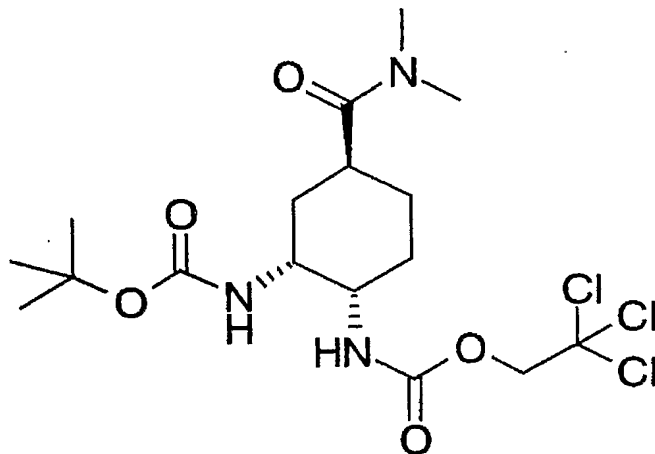
参考例274と同様の方法で、参考例515で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.06 (1H, d,  $J=36.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ) .

MS (ESI-negative)  $m/z$ : 198 ( $\text{M-H}^-$ ) .

[参考例517] (1S, 2R, 4S)-2-[(tert-ブトキシカルボニ

ル) アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル エステル



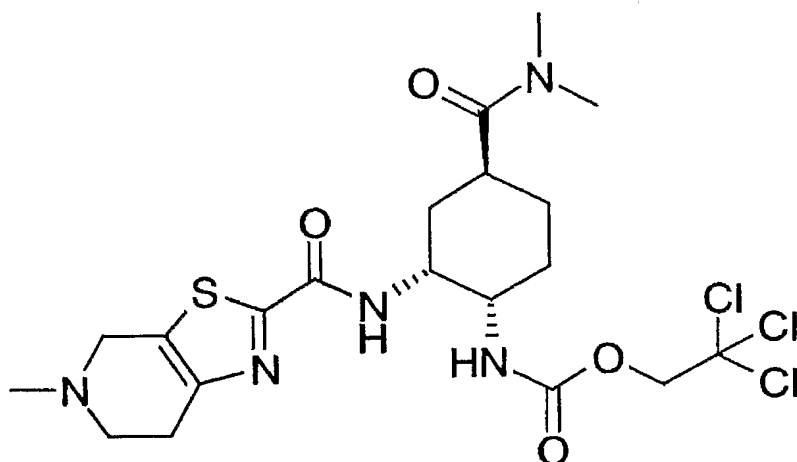
参考例 144 で得た化合物 (10.0 g) のピリジン (175 ml) 溶液に、2, 2, 2-トリクロロエチル クロロホルメート (10.6 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、塩化メチレン、0.5 規定塩酸水溶液を加えて分液し、得られた有機層を 0.5 規定塩酸水溶液で 2 回洗浄し、次いで飽和食塩水で 1 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣を少量の塩化メチレンに溶かし、ヘキサンを加えて固体をろ取した。これをジエチルエーテルでスラリー洗浄し、標題化合物 (13.6 g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.62–1.97 (6H, m), 2.67 (1H, br. s), 2.94 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.71–3.76 (1H, m), 4.16 (1H, br. s), 4.64–4.86 (3H, m), 5.62 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 460 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 518] (1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [1, 3] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシルカル

バミン酸 2, 2, 2-トリクロロエチル エステル

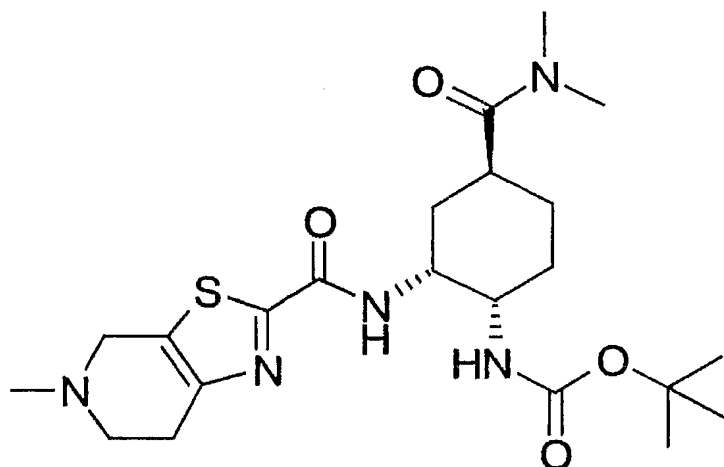


参考例 2 5 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 1 7 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 53–2. 17 (6H, m), 2. 52 (3H, s), 2. 74–2. 93 (8H, m), 3. 03 (3H, s), 3. 72 (2H, br. s), 3. 83–3. 90 (1H, m), 4. 62–4. 79 (3H, m), 5. 65 (1H, br. d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7. 36 (1H, br. d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 540 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 5 1 9] (1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5-メチル–4, 5, 6, 7-テトラヒドロ[1, 3]チアゾロ[5, 4-c]ピリジン–2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



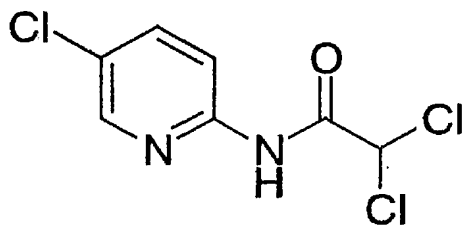
参考例 518 で得た化合物 (5.01 g) をエタノール (100 ml)、水 (5 ml) の混合溶媒に溶かし、亜鉛 (6.06 g)、塩化アンモニウム (2.48 g) を加え、40℃で4.5時間攪拌した。亜鉛をセライトを用いてろ去し、ろ液に炭酸水素ナトリウム (7.78 g)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (6.08 g) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に塩化メチレン、水を加えて分液し、水層から塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : メタノール = 7 : 3) で精製した。これを分取用リサイクル HPLC (日本分析工業 LC908-C60, カラム : JAIGEL 1H-40 および 2H-40 使用、溶媒 : クロロホルム) で精製し、標題化合物 (2.30 g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (9H, s), 1.48–2.07 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.70–2.96 (8H, m), 3.00 (3H, s), 3.68–3.77 (3H, m), 4.57–4.60 (1H, m), 4.94 (1H, br. s), 7.33 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 466 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 520] 2,2-ジクロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ア

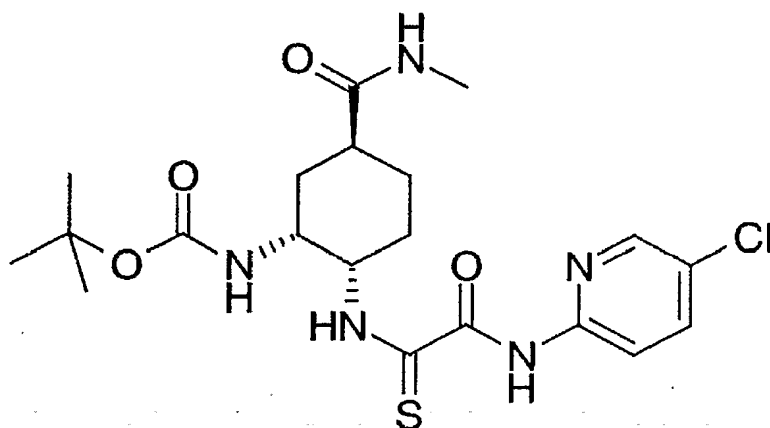
セタミド



参考例 4 5 7 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロピリジンより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.06 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, dd,  $J=9.0, 0.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J=2.5, 0.5\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, s).  $\text{MS (ESI)} m/z$ : 239 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 5 2 1] (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(メチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



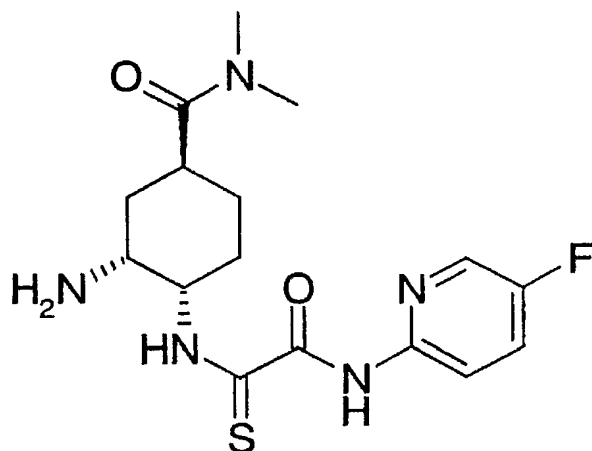
参考例 4 3 6 で得た化合物 (1.01 g) のメタノール (50 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素触媒 (0.35 g) を加え、水素雰囲気下室温にて 16 時間

攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、参考例 520 で得た化合物 (600 mg), ジイソプロピルエチルアミン (5.0 ml), 硫黄 (80.3 mg) を加え、120 °C で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え塩化メチレン (200 ml) で2回抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=50:1→30:1) で精製し、標題化合物 (812 mg) を黄色ガラス状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25–2.50 (7H, m), 1.46 (9H, s), 2.82 (3H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 4.23–4.43 (2H, m), 4.80–5.10 (0.8H, br), 5.50–5.80 (1H, br), 5.80–6.05 (0.2H, br), 7.69 (1H, dd,  $J=8.8, 22.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.10–8.23 (1H, m), 8.31 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.50–9.85 (0.2H, br), 9.85–10.15 (0.8H, br), 10.56 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 470 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 522] (1S, 3R, 4S)-3-アミノ-4-( {2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル} アミノ)-N, N-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド 塩酸塩

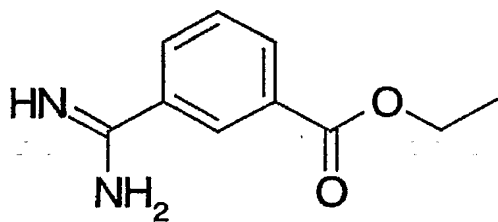


参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 427 で得た化合物より、  
 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.55 (1H, m), 1.72–1.90 (3H, m), 2.00–2.09 (1H, m), 2.11–2.28 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.27–3.40 (1H, m), 4.03 (1H, br. s), 4.35–4.45 (1H, m), 7.89 (1H, dt,  $J=2.9, 9.0\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=9.0, 4.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (3H, br. s), 8.44 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 10.64 (1H, s), 10.97 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 368 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 523] 3-アミジノ安息香酸 エチル エステル 塩酸塩



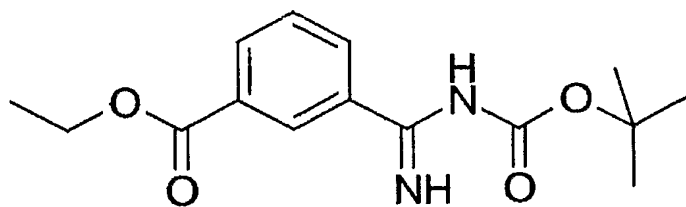
3-シアノ安息香酸 (5 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、

塩酸ガスを吹き込み飽和させた。得られた懸濁液にエタノール（400ml）を加えて溶解し、室温まで昇温した後密栓して18時間放置した。減圧下に濃縮乾固し、得られた残留物にエタノール（100ml）を加えて溶解し、氷冷攪拌下アンモニアガスを吹き込み飽和させた。室温まで昇温した後、密栓して18時間放置した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を合成吸着剤HP-20（水→アセトニトリル：水＝1：4）で精製した。得られた粗精製物をメタノール／ジクロロメタン＝1／4に溶解し不溶物を濾去し、さらにシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：4）で精製して標題化合物（5.53g）を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 9.41 (1H, br. s), 9.61 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 193 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[参考例524] 3-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ] (イミノ) メチル] 安息香酸 エチル エステル



参考例523で得た化合物（250mg）のメタノール（5.0ml）溶液にジイソプロピルエチルアミン（952 $\mu$ l）およびジ-*tert*-ブトキシカルボナート（480mg）を加えた。3日間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルを担体とする中圧カラムクロマトグラフィー（塩化メチレン

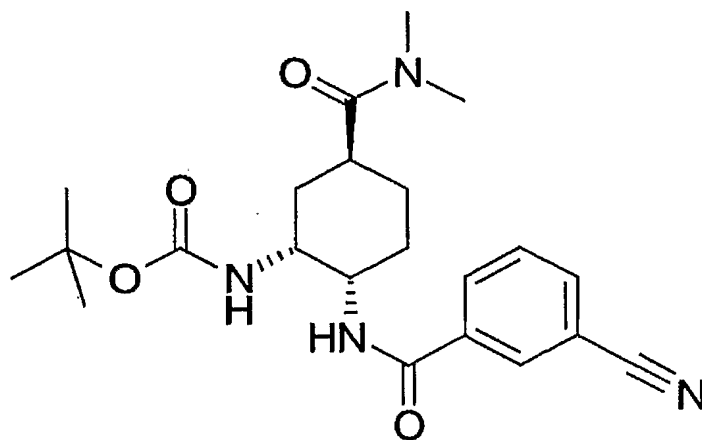


: メタノール = 25 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (285 mg) を白色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.56 (9H, s), 4.41 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 293 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 525] (1R, 2S, 5S) - 2 - [ (3 - シアノベンゾイル) アミノ ] - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



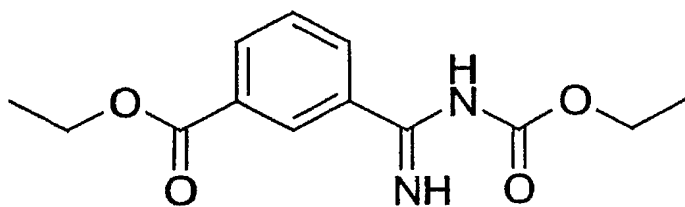
参考例 144 で得た化合物 (800 mg) および塩化 3 - シアノベンゾイル (560 mg) の塩化メチレン (30 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (730  $\mu\text{l}$ ) を室温にて加えた。4 時間攪拌後、水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : アセトン = 5 : 1  $\rightarrow$  1 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (1.15 g) を白色泡状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 - 1.78 (2H, m), 1.47 (9

H, s), 1.78–1.94 (2H, m), 2.08–2.40 (2H, m), 2.60–2.70 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.94–4.08 (1H, m), 4.16–4.34 (1H, m), 4.79–4.88 (1H, m), 7.55 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.06–8.16 (3H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 415 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 526] 3-[[ (エトキシカルボニル) アミノ] (イミノ) メチル] 安息香酸 エチル エステル

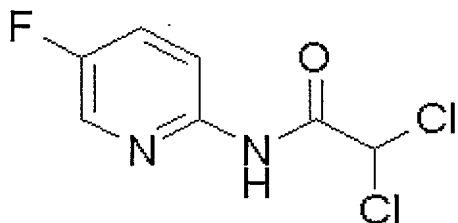


参考例 523 で得た化合物 (250 mg) に塩化メチレン (10 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (952  $\mu$ l) およびクロロギ酸 エチル エステル (160  $\mu$ l) を加えた。8 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え、分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルを担体とする中圧カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=25:1) を用いて精製し、標題化合物 (270 mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.40 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.23 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.39 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6.84 (1H, br. s), 7.51 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 8.10–8.25 (2H, m), 8.45 (1H, s), 9.63 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 265 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例527] 2, 2-ジクロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセタミド

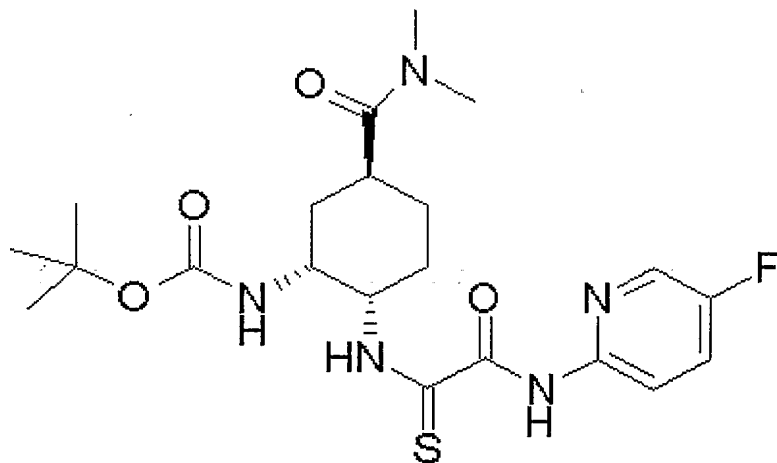


2-アミノ-5-フルオロピリジン (250mg) の酢酸 エチル エステル (10ml) 溶液に、室温でジクロロアセチル クロリド (279  $\mu$ l) を加えた後、60-70℃で2.5時間攪拌した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、粗製の標題化合物 (438mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6.05 (1H, s), 7.45-7.55 (1H, m), 8.15-8.25 (2H, m), 8.72 (1H, s).

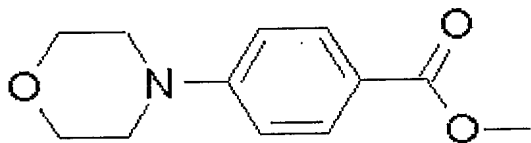
MS (ESI)  $m/z$  : 223 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例528] (1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-({2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 5 2 7 で得た化合物 (1 1 2 m g) , 参考例 1 4 4 で得た化合物 (1 4 3 m g) および硫黄 (1 7 m g) に N, N-ジメチルホルムアミド (1. 0 m l) およびジイソプロピルエチルアミン (1. 0 m l) を加え、混合物を 1 3 0 °C で 2 0 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。この溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=9 9 : 1) で精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄すると、標題化合物 (1 2 1 m g) を得た。NMR データは参考例 4 2 4 の化合物のものと一致した。

[参考例 5 2 9] 4-モルホリノ安息香酸 メチル エステル

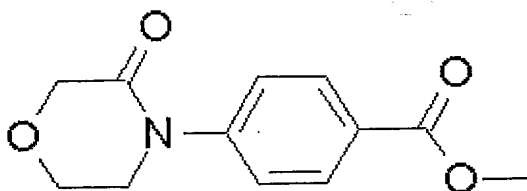


氷冷下、メタノール (1 0 m l) に塩化チオニル (4 3 6  $\mu$  l) を滴下した。この溶液に、4-モルホリノ安息香酸 (2 0 7 m g) を加えて 1. 5 時間加熱還流した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣に塩化メチレン、水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3. 2 8 (4 H, t,  $J=4. 9 \text{ Hz}$ ) , 3. 8 4 - 3. 8 7 (7 H, m) , 6. 8 6 (2 H, d t,  $J=9. 6, 2. 5 \text{ Hz}$ ) , 7. 9 4 (2 H, d t,  $J=9. 6, 2. 4 \text{ Hz}$ ) .

MS (EI)  $m/z$  : 2 2 2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 5 3 0] 4-(3-オキシモルホリン-4-イル) 安息香酸 メチル エステル

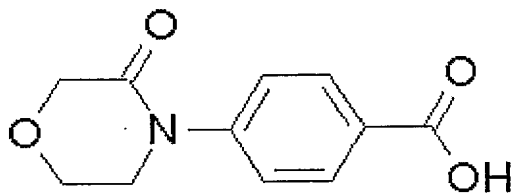


参考例 5 2 9 で得た化合物 (2 0 7 m g) の塩化メチレン (1 0 m l) 溶液に、ベンジルトリエチルアンモニウム クロリド (6 3 9 m g)、過マンガン酸カリウム (2 2 2 m g) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸 エチル エステル = 1 : 2) で精製し、標題化合物 (4 1 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3. 8 0 – 3. 8 3 (2 H, m), 3. 9 2 (3 H, s), 4. 0 3 – 4. 0 7 (2 H, m), 4. 3 6 (2 H, s), 7. 4 7 (2 H, d t,  $J = 9. 0, 2. 2 \text{ Hz}$ ), 8. 0 8 (2 H, d t,  $J = 9. 0, 2. 2 \text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$  : 2 3 6 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

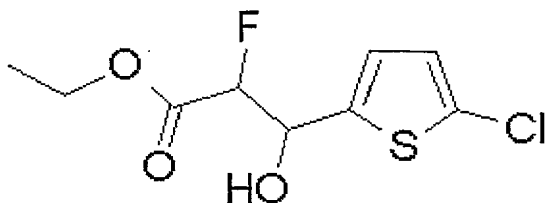
[参考例 5 3 1] 4 – (3 – オキシモルホリン – 4 – イル) 安息香酸



参考例 2 7 4 と同様の方法で、参考例 5 3 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3. 7 8 – 3. 8 2 (2 H, m), 3. 9 7 – 4. 0 1 (2 H, m), 4. 2 3 (2 H, s), 7. 5 7 (2 H, d t,  $J = 9. 1, 2. 2 \text{ Hz}$ ), 7. 9 6 (2 H, d t,  $J = 9. 1, 2. 2 \text{ Hz}$ ), 1 2. 9 7 (1 H, b r. s).

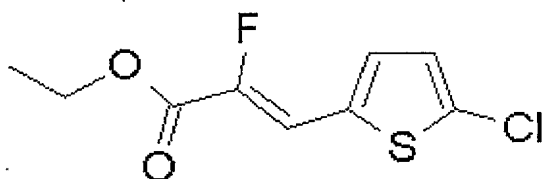
[参考例 5 3 2] 3 – (5 – クロロチエン – 2 – イル) – 2 – フルオロ – 3 – ヒドロキシプロピオン酸 エチル エステル



5-クロロチオフェン-2-カルボキシアルデヒド (1.07 ml) のベンゼン (200 ml) 溶液に、亜鉛粉末 (19.6 g) を加えて加熱還流した。ここに、触媒量のヨウ素を加え、ついでブロモフルオロ酢酸 エチル エステル (3.70 g) のベンゼン (25 ml) 溶液を滴下した。1.5 時間加熱還流した後、触媒量のヨウ素を追加し、さらに 3.5 時間加熱還流した。反応液を放冷した後、氷冷下に 1 規定塩酸水溶液 (125 ml) を加えて 1 時間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、酢酸 エチル エステルで洗浄した。ろ液を分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=4:1) で精製し、標題化合物 (2.53 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24–1.31 (3H, m), 3.09–3.21 (1H, m), 4.21–4.31 (2H, m), 4.97–5.12 (1H, m), 5.21–5.28 (1H, m), 6.79–6.86 (2H, m).  
 $\text{MS (EI)}$   $m/z$ : 252 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 533] (Z)-3-(5-クロロチエン-2-イル)-2-フルオロアクリル酸 エチル エステル



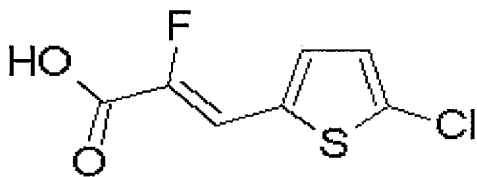
参考例 532 で得た化合物 (2.46 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、氷冷下にピリジン (4.70 ml)、塩化チオニル ( $849 \mu\text{l}$ ) を加えて、0℃で 30 分、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液を加えて分液し、水層から塩化メチレンで抽出した。有機層を 1 規定塩酸水溶液で洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣を塩化メチレン（150 ml）に溶かし、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（1. 60 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：1）で精製し、標題化合物（1. 05 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 37 (3H, t,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 4. 34 (2H, q,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 6. 90 (1H, dd,  $J=3. 9, 2. 0\text{ Hz}$ ), 7. 06 (1H, d,  $J=33. 7\text{ Hz}$ ), 7. 08–7. 10 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 235 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例534] (Z)-3-(5-クロロチエン-2-イル)-2-フルオロアクリル酸

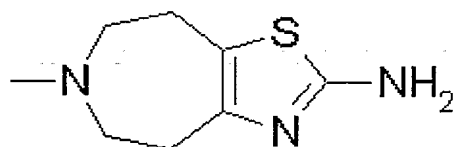


参考例274と同様の方法で、参考例533で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7. 22 (1H, dd,  $J=3. 9, 2. 0\text{ Hz}$ ), 7. 35–7. 40 (2H, m), 13. 76 (1H, br. s).

MS (ESI-neg.)  $m/z$ : 205 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .

[参考例535] 6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-d]アゼピン-2-イルアミン



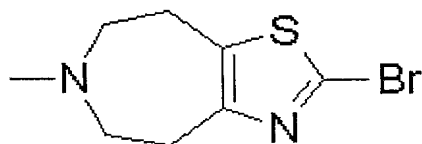
参考例475に記載された方法と同様にして、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

－4H－チアゾロ[4, 5－d]アゼピン－2－イルアミン（特開平2－45489号公報）から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 2.66－2.69 (2H, m), 2.71 (4H, s), 2.80－2.83 (2H, m), 4.66 (2H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 184 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例536] 2－ブロモ－6－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－4H－チアゾロ[4, 5－d]アゼピン

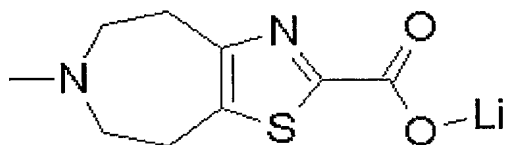


参考例476に記載された方法と同様にして、参考例535で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 2.66－2.72 (4H, m), 2.85－2.88 (2H, m), 3.03－3.06 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 247 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例537] 6－メチル－5, 6, 7, 8－テトラヒドロ－4H－チアゾロ[4, 5－d]アゼピン－2－カルボン酸 リチウム塩



参考例10と同様の方法で、参考例536で得た化合物から標題化合物を得た。

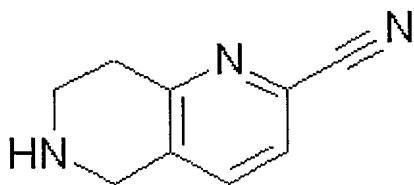
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 2.56－2.63 (4H, m), 2.77－2.93 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 213 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例538] 5, 6, 7, 8－テトラヒドロ[1, 6]ナフチリジン－2－



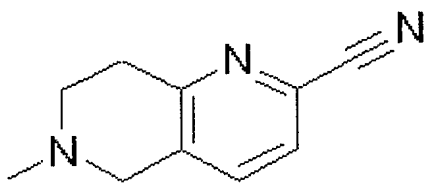
カルボニトリル 塩酸塩



2-シアノ-7,8-ジヒドロ-5H-[1,6]ナフチリジン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル (WO 00/09480) (3.74 g) の塩化メチレン (5.0 ml) 溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (14 ml) を加え、室温で 65 分間、40℃で 40 分間攪拌した。反応液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (8 ml) を追加し、さらに 45℃で 75 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル エステルを加えて、析出している粉末を濾取し、標題化合物 (3.20 g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.14 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.50-3.70 (2H, m), 4.40 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.49 (1H, br. s).

[参考例 539] 6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ [1,6] ナフチリジン-2-カルボニトリル

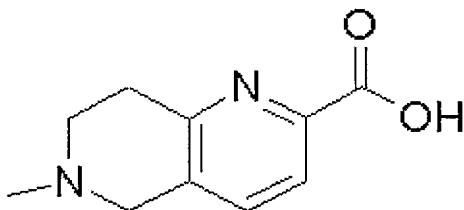


参考例 9 に記載された方法と同様にして、参考例 538 で得た化合物を反応させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.81 (2H, q,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.10 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.71 (2H, s), 7.44 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

[参考例 540] 6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ [1,6] ナフチ

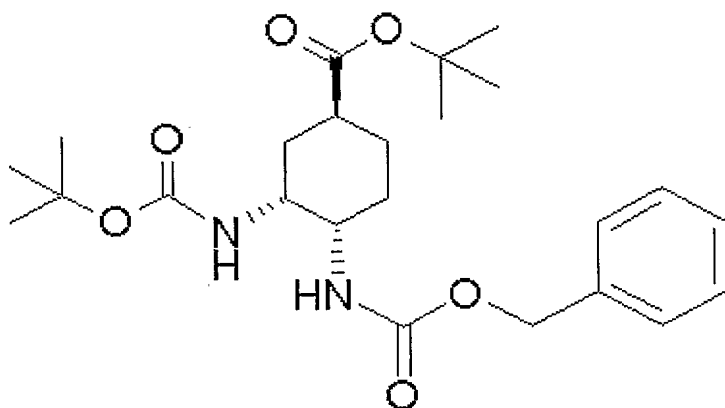
リジン-2-カルボン酸 塩酸塩



参考例 539 で得た化合物 (2.46 g) に濃塩酸 (12 ml) を加えて 100-110℃ で 5.5 時間加熱した。反応液に水を加えて減圧下濃縮後、水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。その溶液を約半分に濃縮し、1 規定塩酸で中和後、減圧下溶媒を留去した。残渣にエタノールを加えて、40-50℃ で加温し、セライトを通して不溶物を除去した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をエタノールに溶解後、1 規定塩酸-エタノール (18 ml) を加えて、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルエステルを加えて、不溶物を濾取り、粗製の標題化合物 (2.33 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.93 (3H, s), 3.16 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 3.37-3.80 (3H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 4.59 (1H, d,  $J=16.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

[参考例 541] (1S, 3R, 4S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 tert-ブチル エステル

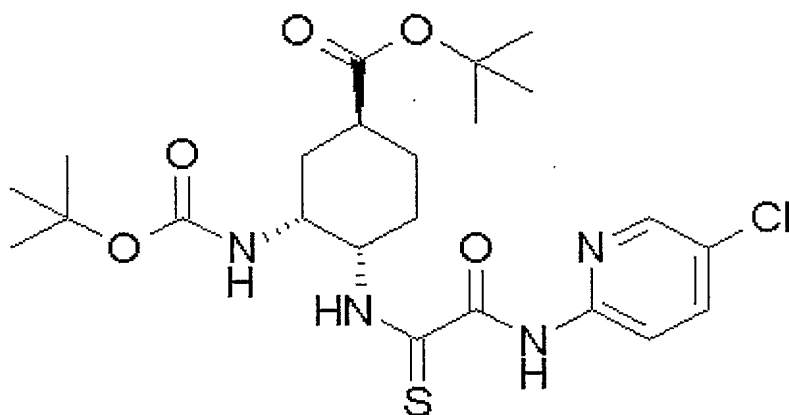


参考例 142 で得た化合物 (7.15 g) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、2-メチル-2-プロパノール (4.88 ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.89 g)、4-ジメチルアミノピリジン (2.08 g) を加えて室温にて 19 時間攪拌した。反応液を塩化メチレン (200 ml) で希釈し、10% クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: アセトン = 30:1 → 20:1) で精製し、標題化合物 (7.07 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–2.09 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.26 (1H, br. s), 3.62–3.72 (1H, m), 4.10 (1H, br. s), 4.52–5.40 (4H, m), 7.27–7.38 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 449 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 542] (1S, 3R, 4S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキシエタンチオイル}アミノ)シクロヘキサンカルボン酸 tert-ブチル エステル



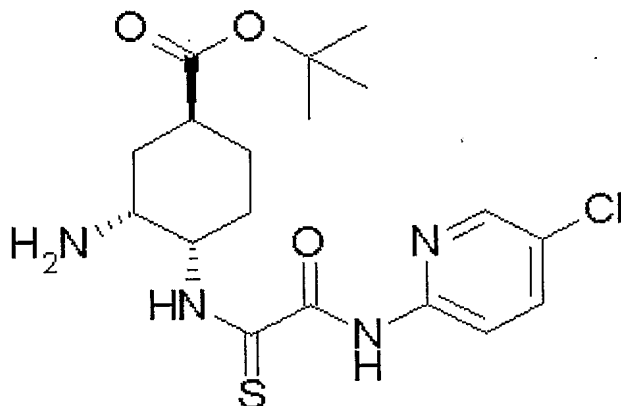
参考例 541 で得た化合物 (700 mg) のメタノール (7.0 ml) - テトラヒドロフラン (7.0 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素触媒 (wet, 350 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて16時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、硫黄 (65 mg)、参考例 520 で得た化合物 (374 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.816 ml) を加え、120℃で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルを担体とするフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:1→50:1) で精製し、標題化合物 (373 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.49–1.70 (2H, m), 1.80–2.40 (5H, m), 4.26–4.39 (2H, m), 4.79 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.01 (1H, br. s), 10.58 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 513 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 543] (1S, 3R, 4S) - 3-アミノ-4-({2-[(5-ク

ロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル} アミノ) シクロ  
 ロヘキサンカルボン酸 tert-ブチル エステル 塩酸塩

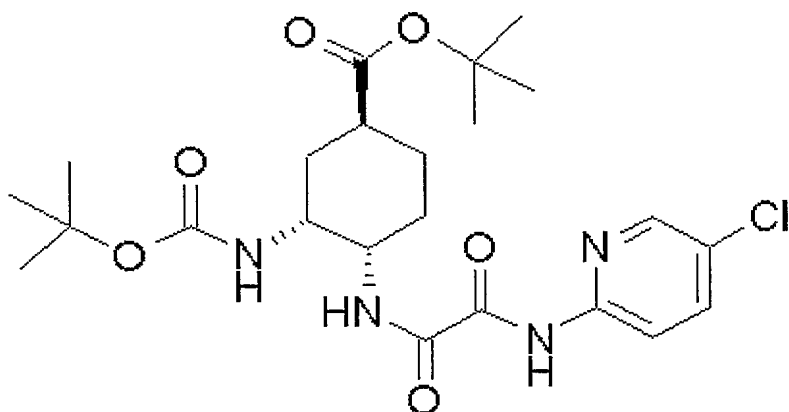


参考例 542 で得た化合物 (530 mg) の酢酸エチル (3.90 ml) 溶液  
 に 1 規定塩酸-酢酸 エチル エステル溶液 (1.30 ml) を加え、室温で 3  
 時間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステルを加え、析出した固体を濾取、  
 減圧下乾燥し、標題化合物 (284 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 1.49–1.61  
 (1H, m), 1.71–1.88 (2H, m), 1.88–2.03 (1H,  
 m), 2.04–2.26 (2H, m), 2.71–2.85 (1H, m), 3.  
 84–4.12 (1H, m), 4.44 (1H, br. s), 8.00–8.2  
 9 (5H, m), 8.44–8.51 (1H, m), 10.67 (1H, s),  
 10.91 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 413 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 544] (1S, 3R, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニ  
 ル) アミノ] - 4 - ({2 - [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2  
 -オキソアセチル} アミノ) シクロヘキサンカルボン酸 tert-ブチル エ  
 ステル



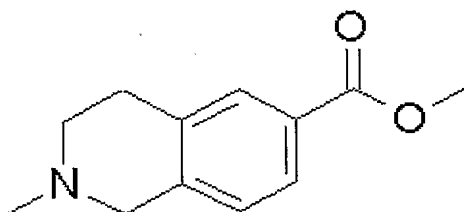
参考例 541 で得た化合物 (1.00 g) のメタノール (20 ml) – テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 (wet, 500 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 4 時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、この溶液に参考例 266 で得た化合物 (231 mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (139 mg) および 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (288 mg) を順次加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸 エチル エステルおよび 10% クエン酸水溶液を加えて分液した。油層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (364 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.54–2.09 (6H, m), 2.20–2.38 (1H, m), 3.83–3.98 (1H, m), 4.08–4.29 (1H, m), 4.71 (1H, br. s), 7.69 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, br. s), 8.18 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 441 ( $\text{M-t Bu}^+$ ).

[参考例 545] 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-イソキノリ

ンカルボン酸 メチル エステル



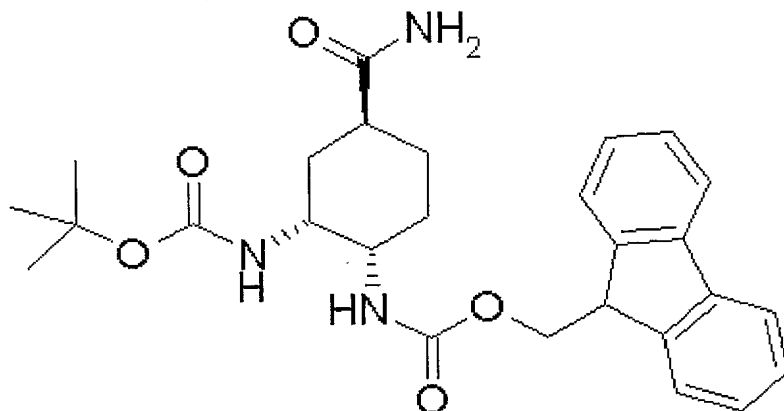
3, 4-ジヒドロ (1H) イソキノリン-2, 6-ジカルボン酸 2-(tert-ブチル) エステル、6-メチル エステル (WO 00/09480) (344 mg) の塩化メチレン (6 ml) 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸 (3 ml) を加え 30 分間攪拌した。反応液を濃縮しクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルム/メタノール (4/1) で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1→1:1) にて精製し、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボン酸 メチル エステル (154 mg) を得た。これを塩化メチレン (5 ml) に溶解し、ホルマリン (90.6  $\mu$ l) を室温にて加えた。10 分間攪拌後、氷冷下、酢酸 (46  $\mu$ l)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (269 mg) を加えた。室温にて 105 分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和しクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して標題化合物 (162 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 2.70 (2H, dd,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.96 (2H, dd,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.62 (2H, s), 3.90 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 546] (1S, 2R, 4S)-4-(アミノカルボニル)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 フルオ

## レン-9-イルメチル エステル



氷冷下、参考例 142 で得た化合物 (1.92 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、この溶液に塩化アンモニウム (523 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (661 mg)、1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.41 g) およびジイソプロピルエチルアミン (1.70 ml) を順次加えた後、室温まで放置し 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸 エチル エステルおよび 10% クエン酸水溶液を加えて分液した。油層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化し粗製の (1R, 2S, 5S)-5-(アミノカルボニル)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (1.66 g) を得た。この粗製物 (1.65 g)、10% パラジウム炭素触媒 (400 mg) およびメタノール (150 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣にスクシンイミジルカルボン酸 9-フルオレニルメチル エステル (2.13 g)、1,2-ジメトキシエタン (130 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (130 ml) を加えて、室温で終夜攪拌した。この反応液に酢酸 エチル エステル、飽和食塩水および水を加えて分液し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を

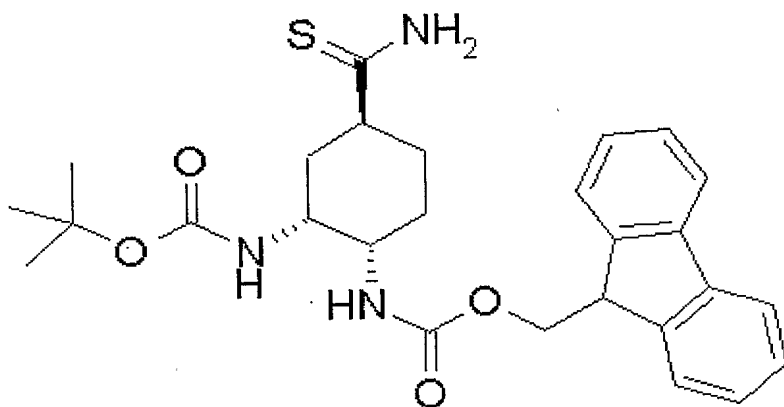


留去して標題化合物 (1.99 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.53–2.08 (6H, m), 2.30 (1H, br. s), 3.71 (1H, br. s), 4.07–4.15 (1H, m), 4.21 (1H, br. s), 4.37 (2H, br. s), 4.70–5.80 (4H, m), 7.26–7.33 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.53–7.61 (2H, m), 7.76 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 502 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[参考例 547] (1S, 2R, 4S)–4–(アミノカルボチオイル)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシルカルバミン酸フルオレン–9–イルメチル エステル



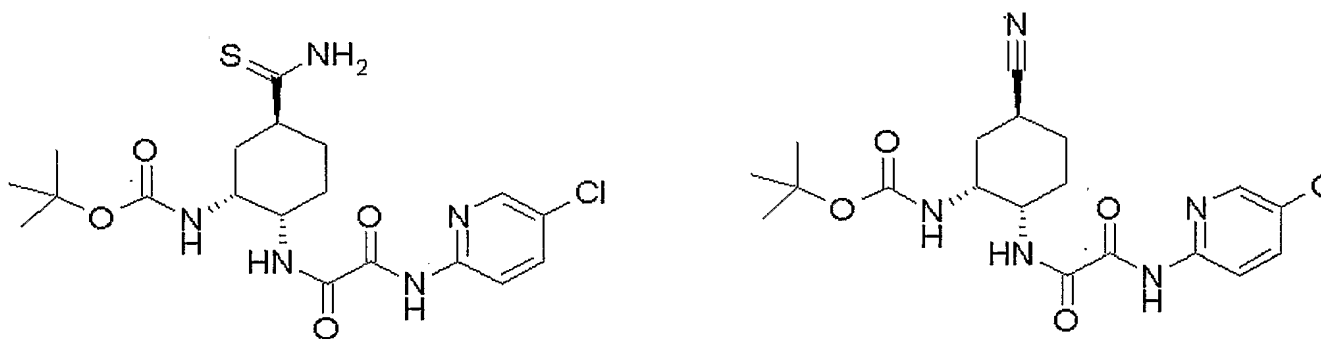
参考例 546 で得た化合物 (1.98 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、この溶液にローソン試薬 (1.22 g) を加えて室温で 4 日間攪拌した。さらに、この反応液にローソン試薬 (0.50 g) を追加し終夜攪拌した。反応液にシリカゲルを加えて減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル: ヘキサン = 2:1) で精製した。得られた油状物にジエチルエーテルを加えて攪拌し、析出した粉末を濾取して標題化合物 (1.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, br. s), 1.57–2.1

0 (6H, m), 2.69 (1H, br. s), 3.71 (1H, br. s), 4.06–4.27 (2H, m), 4.36 (2H, br. s), 4.89 (1H, br. s), 5.46 (1H, br. s), 7.11 (1H, br. s), 7.26–7.34 (2H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.57 (3H, br. s), 7.76 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 518 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

[参考例548] (1R, 2S, 5S)–5–(アミノカルボチオイル)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル および (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–5–シアノシクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



参考例547で得た化合物(4.64g)をN,N–ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、この溶液にピペリジン(2.78ml)を加えて室温で30分撹拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(メタノール：塩化メチレン=3：47→3：17)で精製し、粗製の(1R, 2S, 5S)–2–アミノ–5–(アミノカルボチオイル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル(2.17g)を得た。この化合物をN,N–ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、この溶液に参考例266で得た化合物(1.78g), 1–ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.07g)および1

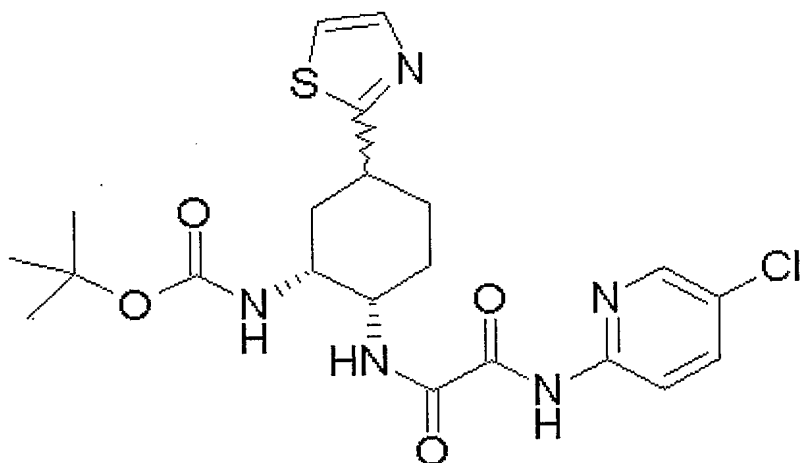
ー（ジメチルアミノプロピル）ー3ーエチルカルボジイミド 塩酸塩（2.28 g）を順次加えて室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に塩化メチレンおよび10%クエン酸水溶液を加えて分液した。油層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝2：1）で精製し、5位にシアノ基を有する標題化合物（427mg）および5位にアミノカルボチオイル基を有する標題化合物（718mg）を得た。

5ーシアノ体：<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：1.46（9H, s），1.56－1.66（1H, m），1.74－1.87（1H, m），1.90－2.23（4H, m），2.72（1H, br. s），4.02－4.23（2H, m），4.71（1H, br. s），7.71（1H, dd, J＝8.8, 2.4 Hz），7.85（1H, br. s），8.15（1H, d, J＝8.8 Hz），8.31（1H, d, J＝2.4 Hz），9.69（1H, br. s）。

5ー（アミノカルボチオイル）体：<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：1.46（9H, s），1.74－2.17（6H, m），2.70（1H, s），3.94－4.04（1H, m），4.23（1H, br. s），4.86（1H, br. s），6.97（1H, br. s），7.50（1H, br. s），7.70（1H, dd, J＝8.8, 2.4 Hz），7.98（1H, br. s），8.18（1H, d, J＝8.8 Hz），8.31（1H, d, J＝2.4 Hz），9.72（1H, s）。

MS（ESI）m/z：456（M+H）<sup>+</sup>。

〔参考例549〕（1R, 2S, 5RS）ー2ー（{2ー[（5ークロロピリジンー2ーイル）アミノ]ー2ーオキソアセチル}アミノ）ー5ー（チアゾールー2ーイル）シクロヘキシルカルバミン酸 tertーブチル エステル



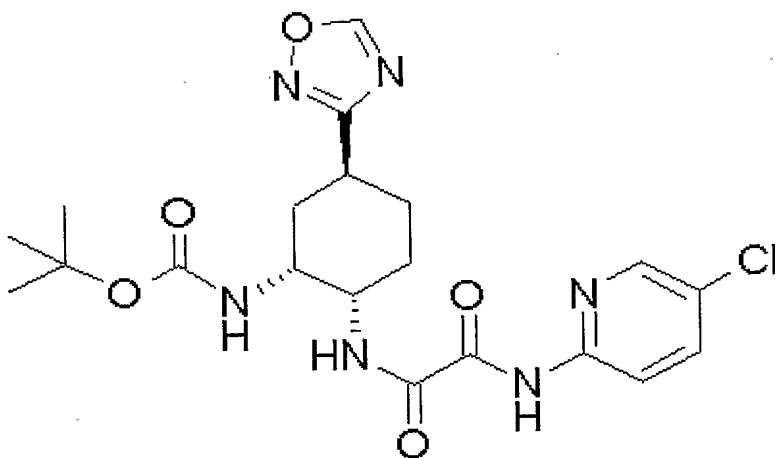
参考例 548 で得た 5 位にアミノカルボチオイル基を有する化合物 (72 mg) およびブロモアセトアルデヒド ジメチル アセタール (20.4  $\mu$ l) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し, 50℃で 8 時間攪拌した。さらにブロモアセトアルデヒド ジメチル アセタール (80  $\mu$ l) を加えて 13 時間攪拌した後, 室温まで放置した。この反応液にジ-tert-ブチルジカルボナート (34.5 mg) および無水炭酸水素ナトリウム (200 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した後, トリエチルアミン (97  $\mu$ l) を加えて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステルおよび 10% クエン酸水溶液を加えて分液し, 有機層を飽和食塩水, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液, および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル: ヘキサン=2:1) で精製し標題化合物 (37.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40–1.51 (9H, m), 1.75–2.16 (5H, m), 2.19–2.39 (1H, m), 3.10–3.38 (1H, m), 3.91–4.08 (1H, m), 4.21–4.40 (1H, m), 4.80–4.94 (0.5H, m), 5.61–5.90 (0.5H, m), 7.24–7.26 (1H, m), 7.66–7.74 (2H, m), 7.80–7.90 (0.5H, m), 8.02–8.11 (0.5H, m), 8.16–8.22 (1H, m), 8.27–8.33 (1H, m), 9.66–9.8

0 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 480 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例550] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アミノ ] - 2 - オキソアセチル } アミノ ) - 5 - ( 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



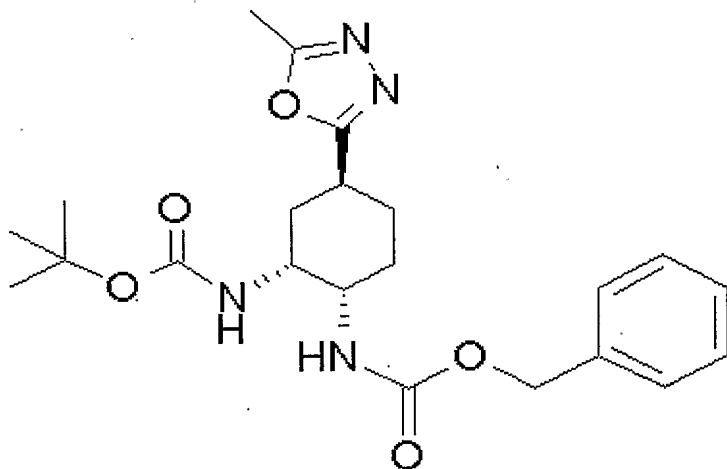
参考例548で得た5位にシアノ基を有する化合物 (427mg) および無水炭酸水素ナトリウム (84.9mg) をエタノールに懸濁し、この懸濁液にヒドロキシルアミン 硫酸塩 (82.9mg) を加えて60℃に加熱し、6日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) に付し、粗製の (1R, 2S, 5S) - 5 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - ( { 2 - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アミノ ] - 2 - オキソアセチル } アミノ ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル (183mg) を得た。この化合物に、室温でオルトギ酸メチル (5ml) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1滴) を加えて55℃に加熱し、20分間攪拌した。室温まで放置した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) で精製し、標題化合物 (57.6mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 1.53-1.70 (1

H, m), 1.73–1.94 (1H, m), 1.95–2.30 (4H, m), 3.03 (1H, br. s), 4.00–4.11 (1H, m), 4.27 (1H, br. s), 4.87 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.9, 2.4$  Hz), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.66 (1H, s), 9.74 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 463 (M-H)<sup>-</sup>.

[参考例551] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–4–(5-メチル–1, 3, 4-オキサジアゾール–2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



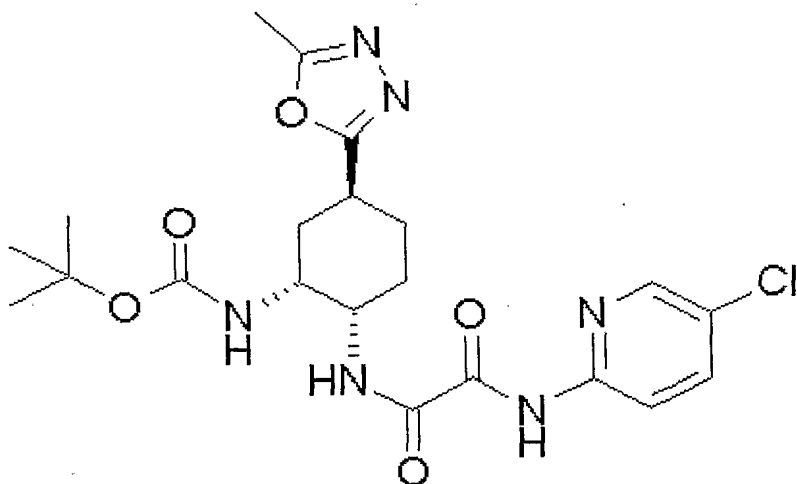
参考例142で得た化合物(4.0 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(100 ml)に溶解し, この溶液にヒドラジン1水和物(765 mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.38 g), 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド

塩酸塩(2.93 g)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層を塩化メチレンで抽出し、得られた有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾去した後、得られた濾液にシリカゲル(25 g)お

よびメタノール（15 ml）を加えて攪拌し、不溶物を濾去した。減圧下溶媒を留去し、粗製の（1S, 2R, 4S）-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(ヒドラジノカルボニル)シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル（3.71 g）を得た。得られた粗製物（1.73 g）に、オルト酢酸メチル（10 ml）および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（2滴）を加えて70℃に加熱し、終夜攪拌した。室温まで放置した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に塩化メチレンおよび炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層を塩化メチレンで抽出後、得られた有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1：19）で精製し、標題化合物（1.10 g）を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.68-2.27 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.95-3.09 (1H, m), 3.66-3.86 (1H, m), 4.08-4.24 (1H, m), 4.76 (1H, br. s), 5.04-5.16 (2H, m), 5.27-5.36 (1H, m), 7.29-7.39 (5H, m).

MS (ESI) m/z: 431 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例552] (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 551 で得た化合物 (1.10 g), 10%パラジウム炭素触媒 (300 mg) およびメタノール (50 ml) の混合物を水素雰囲気下, 室温で 1 時間攪拌した。触媒を濾去した後, 減圧下溶媒を留去し, 得られた残渣を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解した。この溶液に参考例 266 で得た化合物 (632 mg), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (381 mg) および 1-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (810 mg) を順次加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮後, 残渣に酢酸エチル エステルおよび 10%クエン酸水溶液を加えて分液した。油層を飽和食塩水, 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 溶媒を減圧下留去し, 標題化合物 (944 mg) を得た。

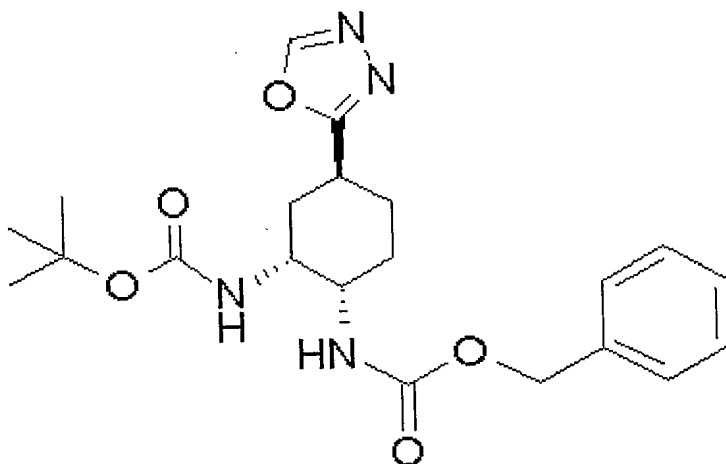
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.58–1.88 (2H, m), 1.92–2.31 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.04 (1H, br. s), 3.98–4.09 (1H, m), 4.27 (1H, br. s), 4.83 (1H, br. s), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, br. s), 8.19 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 479 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 553] (1S, 2R, 4S)-2-[(tert-ブトキシカルボニ



ル) アミノ] - 4 - (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

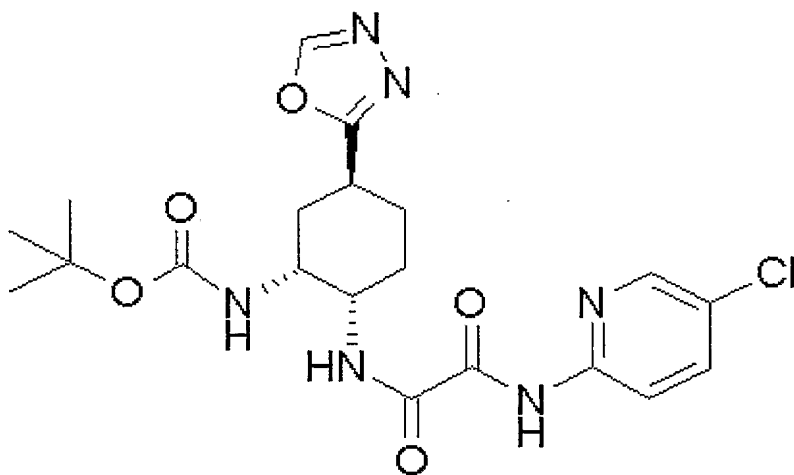


参考例 5 5 1 に記載した方法と同様にして、参考例 1 4 2 で得た化合物にヒドラジンと縮合させた後、オルトギ酸メチルを用いて環化反応に付し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 45 (9H, s), 1. 71-2. 30 (6 H, m), 3. 04-3. 15 (1H, m), 3. 80 (1H, br. s), 4. 17 (1H, br. s), 4. 75 (1H, br. s), 5. 05-5. 15 (2 H, m), 5. 25 (1H, s), 7. 30-7. 38 (5H, m), 8. 35 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 417 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 5 5 4] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 5 - (1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



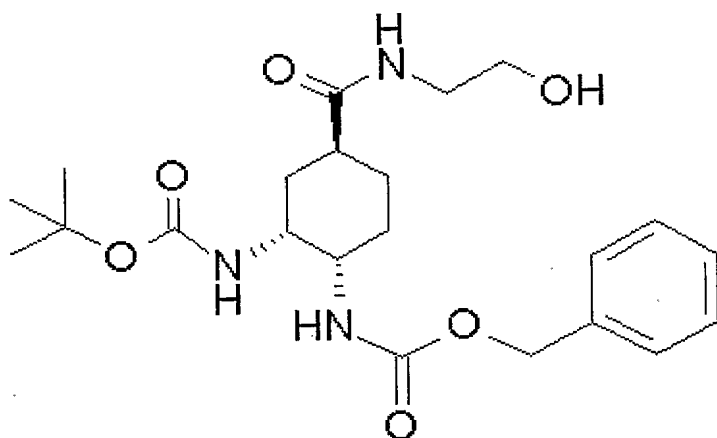
参考例 5 5 2 に記載された方法と同様にして、参考例 5 5 3 で得た化合物を脱保護後、参考例 2 6 6 で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 47 (9H, s), 1. 59–1. 92 (2H, m), 2. 00–2. 33 (4H, m), 3. 02–3. 22 (1H, m), 3. 94–4. 10 (1H, m), 4. 27 (1H, br. s), 4. 83 (1H, br. s), 7. 7

1 (1H, dd,  $J=8. 9, 2. 6\text{Hz}$ ), 8. 00 (1H, br. s), 8. 19 (1H, d,  $J=8. 9\text{Hz}$ ), 8. 32 (1H, d,  $J=2. 6\text{Hz}$ ), 8. 37 (1H, br. s), 9. 72 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 465 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 5 5 5] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]–4–{[(2-ヒドロキシエチル) アミノ] カルボニル} シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

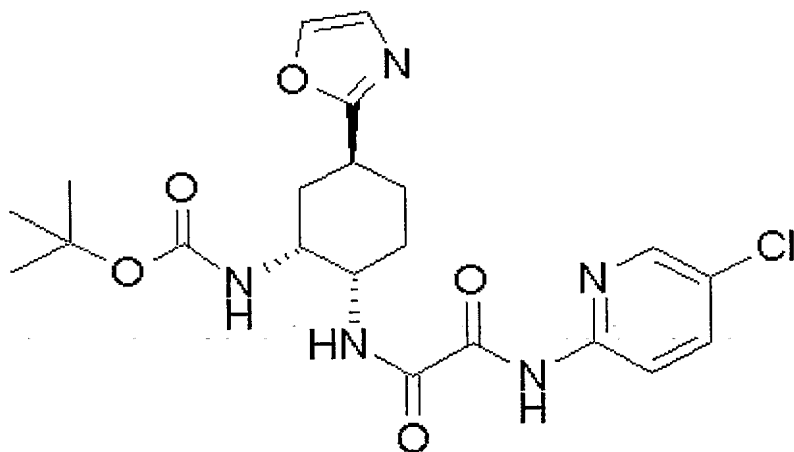


参考例 143 と同様にして、参考例 142 で得た化合物と 2-アミノエタノールを縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.50–2.07 (6H, m), 2.28–2.39 (1H, m), 3.26–3.49 (1H, m), 3.45–3.63 (1H, m), 3.65–3.84 (3H, m), 3.90–4.07 (1H, m), 5.02–5.28 (4H, m), 6.21–6.35 (1H, m), 7.28–7.39 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 556] (1R, 2S, 5S)–2–({2–[(5-クロロピリジン–2-イル)アミノ]–2-オキソアセチル}アミノ)–5–(1, 3-オキサゾール–2-イル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



窒素雰囲気下、 $-60^\circ\text{C}$ に冷却したオキサリルクロリド (2.85 ml) の塩

化メチレン（50 ml）溶液にジメチルスルホキシド（3.47 ml）を滴下し、続いて参考例 555 で得た化合物（3.55 g）の塩化メチレン（20 ml）溶液を15分かけて滴下した。−60℃のまま45分間攪拌した後、トリエチルアミン（11.4 ml）を滴下し、更に30分間攪拌した。反応液に−60℃にて水を加え室温に戻した後にクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1→10：1）にて精製し、黄色固体（2.43 g）を得た。トリフェニルホスフィン（4.41 g）の塩化メチレン（25 ml）溶液にヘキサクロロエタン（3.32 g）、トリエチルアミン（4.69 ml）および得られた黄色固体（2.43 g）の塩化メチレン（35 ml）溶液を順次加え、室温にて20時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え更に30分攪拌後、反応混液をクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）にて精製し、オキサゾール環化体をトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物として得た。得られた混合物をメタノール（30 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素触媒（2.08 g）を加え水素雰囲気下、室温にて14時間攪拌した。10%パラジウム炭素触媒（1.02 g）を追加し、水素雰囲気下で更に6時間攪拌後、触媒を濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1→1：1）にて精製後、得られた化合物と参考例 266 で得た化合物（612 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（15 ml）溶液に1-（ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（872 mg）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物（461 mg）を室温にて加えた。反応液を12時間攪拌した後、反応液にクロロホルムを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝5